



ISF

www.informazionisuifarmaci.it

Anno 35, n.3, 2011

In questo numero

Editoriale

41

**Lecture per l'estate, e oltre.
Ricordando "Saggio sulla lucidità" (e "Cecità"?)
(J. Saramago)
Gianni Tognoni**

La Bussola

44

**Fentanil pectina nasale, Golimumab,
Mifamurtide, Prednisione a rilascio modificato
Mauro Miselli**

Rassegne

53

**Statine in prevenzione primaria.
Servono? A chi?
Mauro Miselli**

Il Punto su

56

**Le ultime sui "sartani". Prevenzione dell'emicrania.
La vitamina D nel bambino. Come misurare
la pressione. La terapia antipertensiva nel diabetico.
Ipertensione: cum grano salis
Gruppo di Lavoro AUSL Reggio Emilia**

Area Farmacia

**Inibitori di pompa protonica in gravidanza
I rischi dei farmaci LA/SA
La Redazione**

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Reggio Emilia



Informazioni sui Farmaci



Informazioni sui Farmaci *non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.*
Aderisce all'ISDB

Direttore
ALBANO DEL FAVERO
Direttore CeRPEA, Perugia

Comitato di Redazione

CORRADO BARBUI
Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Psichiatria, Università di Verona

ELENA DALRIO
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

ELISABETTA DE BASTIANI
Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

ERMANNO GABBI
Unità Operativa di Malattie Infettive, Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

EMILIO MAESTRI
Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia

NICOLA MAGRINI
CEVEAS, Azienda USL di Modena

MAURO MISELLI
Consulente F.C.R. Reggio Emilia

NICOLA MONTANARO
Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Bologna

ALESSANDRO NAVAZIO
Direttore UTIC, Ospedale Civile, Guastalla

ITALO PORTIOLI
Consulente Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

PIETRO RAGNI
Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

GIANNI TOGNONI
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

DANIELA ZANFI
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-1-2-3 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile
GIAN FRANCO NASI

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia n.404 del 30/1/1978



Lecture per l'estate, e oltre. Ricordando "Saggio sulla lucidità" (e "Cecità"?) (J. Saramago)

Domanda senza risposta

Eccoci all'ormai tradizionale appuntamento d'estate (*IsF* 2010; 34:45) con proposte di attenzione-lecture che permettano di prendere distanza dal tema "farmaci" per mettere a fuoco e prendere sul serio i contesti più generali che si vivono nella medicina.

Non c'è dubbio peraltro – visto che la vita non è fatta solo, né prevalentemente, di problematiche (professionali, culturali, politiche) sanitarie – che il quadro di riferimento ancor più obbligatorio e pertinente di quest'anno (al di là della sua apparente estraneità di contenuti e di implicazioni) è quello della "crisi", che ha occupato ed occupa, a tempo pieno, non solo le cronache, e gli immaginari, ma contesti più vicini di vita e lavoro.

Questa osservazione – materialmente ovvia – non è, di fatto estranea rispetto agli obiettivi ed ai contenuti dichiarati sopra come centrali per queste riflessioni e proposte.

Il contesto "di crisi", nazionale e globale, pone infatti una domanda di fondo (non nuova: ma che ha una nuova urgenza-profondità): quale è il senso, la credibilità, la praticabilità di darsi obiettivi e strumenti di razionalizzazione-ragionevolezza in un settore sempre più strategico come quello sanitario (per i suoi incroci con la società, ancor più che con contenuti, problemi, risultati specificamente di salute-medicina) in un contesto politico, economico, culturale (nazionale ed internazionale) che propone-impone ossessivamente come criterio di comportamento l'arroganza di negare le evidenze, di giocare con i dati, di travestire con etichette di rigore e pianificazione le decisioni più arbitrarie e meno giustificabili? Al di là della sua lunghezza, è chiaro che la domanda non ha risposta. Non è tuttavia evitabile né

marginale: è anzi la lente (di ingrandimento? di deformazione? di comprensione?) attraverso cui leggere quanto segue.

N.B.: Le referenze sono tutte scelte da riviste molto serie, di riferimento, ai massimi livelli di impact factor. I riassunti che si propongono non sono provocatori, né ironici: sono assolutamente fedeli. Verificatele. Non dovrebbero avere bisogno di commenti. Certo vorrebbero provocare la lettura dei testi: o almeno dare l'idea concreta delle loro implicazioni complessive per cercare una risposta alle domande poste.

Parole-sguardi di disincanto

Evidenza/e - La originaria ambivalenza, e ricchezza delle definizioni e delle problematiche che accompagnano questo termine è sempre più centrale nella letteratura. Il contrasto non è per i metodi e gli aspetti tecnici del "produrre evidenze". Il nodo da sciogliere è molto più semplice e di fondo: che fare delle evidenze (della EBM e simili), quando è evidente che la loro rilevanza nella realtà delle pratiche è sostanzialmente precaria, per le ragioni più diverse? Le lecture che si propongono per questa e le altre parole chiave sono una piccola guida, a contesti diversi in cui questa domanda non è per nulla retorica:

- a) le evidenze sembrano sempre più essere scavalcate dalle politiche, che "preferiscono la non-definizione dei problemi, non si preoccupano degli errori che fanno perché li assumono come normali, e non contano le ingiustizie (che per definizione hanno a che fare con persone e non con cose) perché la loro evidenza non è basata su evidenze scientifiche controllabili"¹¹;
- b) usare evidenze per produrre risultati evidentemente rilevanti per la

salute pubblica senza preoccuparsi delle cause a monte della non-salute, è come la vecchia storia dell'ubriaco che cerca la chiave sotto il lampione, semplicemente perché solo lì c'è la luce²;

- c) di fatto, nessuno di quelli che producono, teorizzano, discutono le evidenze è interessato a politiche-pratiche, in cui sia possibile verificare le stesse evidenze in termini di costo-efficacia³;
- d) gli esempi di [non]indipendenza-[non]intelligenza delle Agenzie regolatorie non aiutano a far passi in avanti^{4,5};
- e) la logica generale dell'informazione, che si preoccupa non di evidenze-basate-su-dati, ma lavora su messaggi-che-producono-consumi è sempre più la lente [in] [dis]formativa che ha peso sull'opinione pubblica (di cui i medici sono la componente più importante perché attivamente collaborante alla dis-informazione)^{6,7};
- f) per ragionare seriamente su uno scenario reale, sulla base di una epidemiologia molto solida in termini di osservazione di tempi e della rappresentatività delle popolazioni, è bene leggere la storia che mette in rapporto obesità, diabete, complicanze renali, ruolo di farmaci antidiabetici e degli ACE-inibitori negli USA⁸; non solo per un confronto diretto tra evidenze di efficacia e non-trasferibilità di misure di outcome, ma come modello per prendere sul serio la [ri] formulazione di prescrizione (V. questo n. di *IsF*, su Nota 13).

Salute globale

Dire che la globalizzazione è oggi il quadro di riferimento di tutto è ovvietà? banalità? evidenza? trappola? Le lecture che qui si propongono sono una mini guida alla "lucidità" evocata nel titolo (non avendone evi-

dentemente la dignità né l'intelligenza letteraria), e perciò alla pazienza di resistere a vivere nell'ambiguità della letteratura scientifica che nonostante i suoi doveri di trasparenza metodologica ama molto i giochi di parole.

a) La "crisi" è parola chiave globale. Permette di:

- "scoprire" che c'è un legame tra la "crisi" degli aumenti incontrollati dei costi di cibo, energia, speculazioni finanziarie, etc... e quei capitoli, – periferici nella sanità – che sono la fame, l'accessibilità alle cure⁹;

- ma anche di consolarsi perché la "crisi" delle malattie croniche non trasmissibili (NCD: un acronimo sempre più di successo per la sua "comprehensiveness and indefiniteness") è certamente superabile se c'è un accordo di cooperazione sulle priorità: deadline, dietro l'angolo, anno 2040¹⁰;

b) purtroppo la "crisi" non è "non-comunicabile": tocca, profondamente, tutti gli aspetti della dignità-sostenibilità della vita: la migrazione, diritto umano intoccabile, è sempre di più un capitolo del "trafficking" degli umani¹¹, fino a creare vere e proprie situazioni di apartheid fin dentro la "fortezza Europa"¹²;

c) la diminuzione annuale della mortalità materna è meno della metà di quella proposta, attesa, reclamizzata dai MDG (Millenium Development Goals: impegno prioritario, globale, di tutti e dei singoli Stati nel 2000): ma bisogna contentarsi: si fa non quello che si può, ma ciò che è permesso dalla "crisi": anche qui, in fondo, basta spostare di qualche decennio i risultati, e non contare le morti evitabili¹³;

d) si può anche tollerare che per non essere vittima della "crisi" in termini di indicatori economici, in India, uno dei Paesi leaders dello sviluppo (BRICS) aumenti il tasso selettivo di aborti "femmina", che non è certo un indicatore di civiltà e salute mentale di un paese¹⁴;

e) per ragioni di "crisi" bisogna attrezzarsi a ri-formulare le priorità nei sistemi sanitari anche di Paesi di antica tradizione come il Regno Unito^{15,16}, e/o gli USA: ma senza esagerare, facendo raccomandazioni e buoni propositi, pur sa-

pendo che la buona volontà che si raccomanda non è garanzia di nulla, anzi, è un buon modo per banalizzare i problemi^{17,18}; e certo non può farsi carico (non si può pretendere troppo!) di quello che il destino assegna, o l'eco-epidemiologia classifica nella "coda estrema a sinistra" delle disegualianze sanitarie, come i senza-casa, (che si scopre, e si quantifica, hanno un più alto rischio di morire, per una "fragilità" difficile da gestire)¹⁹;

f) è rassicurante tuttavia che:

- con investimenti in ricerche osservazionali si possa confermare che avere accesso all'acqua potabile almeno per lavarsi le mani (anche senza avere sempre il sapone, che costa!) continua ad essere una "pratica basata sulle evidenze" per ridurre morbi-mortalità da diarrea²⁰;

- ci si è accorti che a livello globale ci si era dimenticati (letteralmente!) che nei "paesi con meno risorse" anche nella popolazione "numericamente non marginale" tra i 10 e i 24 anni, ci sono seri problemi che dovrebbero essere bene o male di competenza della salute pubblica (violenze, incidenti, "unsafe-sex and pregnancy", malattie infettive, HIV, ...): questi problemi sono così evidenti, che li si è anche potuti quantificare: "frequenze aumentate in proporzione inversa con gli indici di sviluppo umano"^{21,22};

g) confrontati con la forza di questa evidenza, sembra proprio [in] giustificata/e [non]-prioritaria la proposta di un gruppo qualificato di esperti di lavorare sodo per produrre una nuova "definizione concettuale" di "health", che integri quella "vecchia", del 1948, dell'OMS: bisogna discuterne, per essere aggiornati a misura del XXI secolo²³: si ri-documenta infatti (se ne sentiva il bisogno!) che c'è il rischio di restare prigionieri nella "trappola-illusione" che curare la salute, e dimenticare la vita (condizioni sociali, conflitti, disegualianze...: la "crisi" come normalità, in fondo) sia sufficiente²⁴.

Scenari sentinella: la salute mentale

Di questa parola-chiave sono essenziali entrambi i termini che la com-

pongono per 2 ragioni: 1) in una situazione con caratteristiche tanto marcate di "dissociazione" sia tra dati reali e virtuali, che tra problemi veri e soluzioni ferme agli auspicci (con caratteristiche sostanzialmente coincidenti tra la società globale e la sanità) è bene confrontarsi con casi concreti: per non sentirsi troppo allucinati, pessimisti od ottimisti; 2) nei suoi aspetti farmacologici o la salute mentale è stata oggetto di recente attenzione in questa sede (*IsF* 2010; 34:102): non ha bisogno di introduzioni-commenti.

a) Pro-memoria di un lavoro molto lucido, proposto da uno degli autori chiave della moderna epidemiologia psichiatrica: "Se non fa memoria delle sue origini e caratteristiche intrinseche, che sono fatte di incertezze e di "non so", che la obbligano a non imporre definizioni-soluzioni, ma ad "accompagnare" la storia dei pazienti con umiltà, la psichiatria sarà sempre a rischio di arroganza, e di conoscenza-illusioni fuorvianti²⁵;

b) dopo tanti anni, tante riforme, tante evidenze la psichiatria (e la general practice) sembrano ancora occupate a confermare-verificare che per la depressione degli anziani, con o senza Alzheimer, i trattamenti farmacologici hanno evidenze di rischio, e di assenza di beneficio^{26,27};

c) si conferma anche che dis-investire in assistenza psichiatrica produce più ricoveri, più sofferenza, più costi: il termine di eco-epidemiologia, tanto suggestivo, conferma a sua volta che basta una novità cosmetico-verbale per rendere pubblicabile e finanziabile una ricerca: anche perché i risultati producono buona coscienza, ma ne è rigorosamente esclusa l'applicazione²⁸;

d) la risposta – che si dichiara "di futuro" – da parte di riviste al vertice della credibilità scientifica nei campi rispettivi, delle scienze di base e della clinica, è stupefacente, per coerenza con l'atmosfera di allucinazione, distanza, irrilevanza rispetto ai bisogni: è importante tener sempre più conto dei nuovi modelli animali geneticamente modificati²⁹; è interessante che si possa ri-considerare la resa dell'elettroshock³⁰.

Persone (pazienti? cittadini? consumatori? pedine?)

- a) La proposta di lettura della parola-chiave più importante di tutte non è un esercizio demagogico-polemico-critico: è la traduzione – neppure tanto libera – di un editoriale molto ufficiale (vista la sua collocazione scientifica, e la sua esplicita finalizzazione "politica", nel dibattito sulla riforma "madre di tutte le riforme", come è [stata] quella della sanità negli USA)³¹. Non è difficile vedere nei termini in parentesi accompagnati da? altrettanti sinonimi con i quali si potrebbero identificare (a seconda dei punti di vista) "umani" coinvolti, nella crisi: l'editoriale è chiaro: nella crisi le persone possono essere: (raramente) valori (se serve) soggetti-oggetti economici opportunamente pilotati in termini di consumo, (normalmente) pure e semplici pedine di una partita a scacchi?
- b) Le citazioni che seguono ampliano, in modo incalzante, le domande e le messe in guardia:
- "giù le mani" all'uso dei dati epi-

demologici che appartengono, per definizione alla collettività, per giustificare, con facili manipolazioni, restrizione dei diritti³²;

- è proprio sicuro che le grandi promesse di aumentare le condizioni di sicurezza (abbattere entro il 2013 del 40% tutti gli errori e gli incidenti...!) siano realistiche? non sono, come per gli obiettivi del MDG, un modo per allocare "urgentemente" "a qualcuno" risorse da spendere "se si può"³³;
- ci si può ricordare che – anche nei paesi marginali: perché no? dovrebbero essere soprattutto là! – nei processi assistenziali, soprattutto riabilitativi, quello che conta non è la compliance con il numero stabilito (da chi?) di operatori, ma la loro "intelligenza" (abilità + autonomia + flessibilità di impegno)³⁴;
- e sarebbe proprio necessario che le organizzazioni dei pazienti siano interlocutori autonomi-dialettici, dotati di loro evidenze-domande, e non fotocopie scolorite di linee-guida adattate, e dipendenti, dagli specialisti³⁵.

c) E' possibile essere pazienti – cittadini - persone, contestualmente, senza separazione di bisogni, identità, ruoli? La letteratura dice che non solo è una possibilità, ma un obbligo se si vuole arrivare a capire qualcosa delle cause, delle conseguenze, della [non] comprensibilità del rapporto tra [non]-salute e vita nelle popolazioni. Dice anche che (e crescentemente o in questi tempi di crisi) ad una conoscenza sempre più precoce dei problemi, corrisponde una volontà altrettanto precisa di non usare i dati che obbligherebbero a cambiare³⁶⁻³⁹.

Conclusione

I testi di Saramago citati nel titolo sono fortemente complementari. Basterebbero da soli, non c'è dubbio, sia a livello metodologico, che culturale. L'aggiunta delle letture che suggeriscono alcune delle possibili corrispondenze professionali all'impegno di lucidità (e alla minaccia-realtà di cecità) era dovuta, per essere coerenti con gli obiettivi informativi di *IsF*. Buona lettura.

Bibliografia

1. Djulbegovic B, Paul A. From efficacy to effectiveness in the face of uncertainty: indication creep and prevention creep. *JAMA* 2011; 305:2005-6.
2. Teutsch SM, Fielding JE. Comparative effectiveness-looking under the lampost. *JAMA* 2011;305:2225-6.
3. Fuchs VR. The doctor's dilemma-what is "appropriate" care? *N Engl J Med* 2011; 365:585-7.
4. Siegel M. A lost opportunity for public health-the FDA advisory committee report on menthol. *N Engl J Med* 2011; 364:2177-9.
5. Kesselheim AS et al. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA* 2011; 305:2320-6.
6. McCartney M. The press release, relative risks, and the polypill. *BMJ* 2011;343:d4720.
7. Stern S, Lemmens T. Legal remedies for medical ghostwriting: imposing fraud liability on guest authors of ghostwritten articles. *PLoS Med* 2010; 8:e1001070.
8. de Boer IH et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011; 305:2532-9.
9. Braun J. Food price crises and health. *BMJ* 2011; 342:d2474.
10. Beaglehole R et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011; 377:1438-47.
11. PLoS Medicine Editors. Human trafficking: the shameful face of migration. *PLoS Med*. 2011; 8:e1001047.
12. Editorial. AME: apartheid médical d'E'tat. *La Revue Prescrire* 2011; 31: 373.
13. Paxton A, Wardlaw T. Are we making progress in maternal mortality? *N Engl J Med*. 2011; 364:1990-3.
14. Jha P et al. Trends in selective abortions of girls in India: analysis of nationally representative birth histories from 1990 to 2005 and census data from 1991 to 2011. *Lancet* 2011; 377:1921-8.
15. Aldridge RW et al. Lancet UK Policy Matters: better evidence for better health. *Lancet* 2011; 377:1631-3.
16. Mackenbach JP. The English strategy to reduce health inequalities. *Lancet* 2011; 377:1986-8.
17. Fielding JE, Teutsch SM. An opportunity map for societal investment in health. *JAMA* 2011; 305:2110-1.
18. White DB, Brody B. Would accommodating some conscientious objections by physicians promote quality in medical care? *JAMA* 2011; 305:1804-5.
19. Geddes JR, Fazel S. Extreme health inequalities: mortality in homeless people. *Lancet* 2011; 377:2156-7.
20. Luby SP et al. The effect of handwashing at recommended times with water alone and with soap on child diarrhea in rural Bangladesh: an observational

study. *PLoS Med* 2011; 8:e1001052.

21. Gore FM et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 377:2093-102.
22. Santelli JS, Galea S. The global burden of disease in 10-24-year-olds. *Lancet* 2011; 377:2058-60.
23. Huber M et al. How should we define health? *BMJ* 2011; 343:d4163.
24. Powell-Jackson T et al. Democracy and growth in divided societies: A health-inequality trap? *Soc Sci Med* 2011; 73:33-41.
25. Kendler KS, Jablensky A. Kraepelin's concept of psychiatric illness. *Psychol Med* 2011; 41:1119-1126.
26. Coupland C et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011; 343:d4551.
27. Brodaty H. Antidepressant treatment in Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 378:375-6.
28. Keown P et al. Association between provision of mental illness beds and rate of involuntary admissions in the NHS in England 1988-2008: ecological study. *BMJ* 2011; 343:d3736.
29. Lee YS, Silva AJ. Modeling hyperactivity: of mice and men. *Nat Med* 2011; 17:541-2.
30. Goodman WK. Electroconvulsive therapy in the spotlight. *N Engl J Med* 2011; 364:1785-7.
31. Jain SH, Rother J. Are patients knights, knaves, or pawns? *JAMA*. 2011; 305:2112-3.
32. Curfman GD et al. Prescriptions, privacy, and the First Amendment. *N Engl J Med* 2011; 364:2053-5.
33. McCannon J, Berwick DM. A new frontier in patient safety. *JAMA* 2011; 305:2221-2.
34. MacLachlan M et al. Staff skills not staff types for community-based rehabilitation. *Lancet* 2011; 377:1988-9.
35. Rothman SM. Health advocacy organizations and evidence-based medicine. *JAMA* 2011; 305:2569-70.
36. Redondo A et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular risk factors across educational level in the 1995-2005 period. *Ann Epidemiol* 2011; 21:555-63.
37. Kucharska-Newton AM et al. Socioeconomic indicators and the risk of acute coronary heart disease events: comparison of population-based data from the United States and Finland. *Ann Epidemiol* 2011; 21:572-9.
38. Berkman ND et al. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107.
39. Muntaner C et al. Class relations and all-cause mortality: a test of Wright's social class scheme using the Barcelona 2000 Health Interview Survey. *Int J Health Serv* 2011; 41:431-58.

Fentanil pectina nasale

PecFent	Molteni	Indicazioni registrate: <i>Trattamento del Dolore Episodico Intenso (DEI- Breakthrough Pain) negli adulti già sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi per il dolore oncologico cronico. I pazienti sottoposti a terapia con oppioidi sono i pazienti che assumono almeno 60 mg di morfina orale al giorno o 25 mcg di fentanil transdermico l'ora o 30 mg di ossicodone al giorno o 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgescica di un altro oppioide per una settimana o più.</i>
1 flacone (8 erogazioni) spray nasale 1 mg, 100 mcg/erogazione	€ 77,44	Dosaggio: <i>la dose iniziale è sempre di 100 mcg; in assenza di effetto, per l'episodio di DEI successivo 2 erogazioni da 100 mcg (una per narice). Se questa dose non è efficace si può passare a 400 mcg una o due erogazioni se una sola non dà risultati soddisfacenti.</i>
1 flacone (8 erogazioni) spray nasale 4 mg, 400 mcg/erogazione	€ 77,44	
Classe A. Tabella II D legge 49/2006. Monitoraggio intensivo.		

Proprietà farmacologiche

PecFent è la seconda preparazione di fentanil per impiego endonasale registrata tramite procedura centralizzata europea nel trattamento del dolore episodico intenso (DEI) in adulti già sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi¹.

Questa nuova formulazione utilizza la pectina come veicolo di trasporto dell'oppioide. Le gocce di soluzione di fentanil citrato e pectina, nebulizzate all'interno della narice, a contatto con gli ioni calcio della mucosa nasale si trasformano in un gel che modula l'assorbimento del farmaco².

Uno studio di farmacocinetica ha confrontato fentanil-pectina (100, 200, 400 e 800 mcg) con fentanil citrato oromucosale (200 mcg) in 16 volontari sani³. Dopo la somministrazione di una singola dose, fentanil-pectina è stato assorbito più rapidamente e ha raggiunto livelli di picco plasmatico entro 15-21 minuti rispetto ai 90 minuti impiegati dal fentanil oromucosale; l'altra preparazione di fentanil nasale (*Instanyl*) richiede circa 13 minuti per arrivare alle concentrazioni plasmatiche massime⁴. L'emivita è risultata di circa 30 minuti per entrambe le for-

mulazioni di fentanil³.

Il fentanil viene metabolizzato nel fegato dal CYP3A4 ed eliminato principalmente con le urine (75%), per lo più sotto forma di metaboliti inattivi.

Efficacia clinica

Uno studio randomizzato, crossover, controllato con placebo, ha valutato l'efficacia analgesica di fentanil-pectina endonasale in 83 pazienti oncologici (di 114 iniziali) che manifestavano in media da 1 a 4 episodi di dolore episodico intenso al giorno⁵. I pazienti in terapia di mantenimento con oppioidi (a dosi equivalenti \geq 60 mg/die di morfina orale), dopo una fase di titolazione in aperto al fine di individuare la dose efficace di fentanil-pectina, sono stati randomizzati in doppio cieco a fentanil-pectina o a placebo per trattare un numero massimo di 10 episodi di dolore episodico intenso (7 con fentanil, 3 con placebo). La principale misura di esito era rappresentata dalla somma delle differenze dei punteggi relativi alla intensità del dolore misurato su una scala numerica a 10 punti,

30 minuti dopo la somministrazione (SPID). L'analisi dei dati è stata effettuata col criterio dell'"intention to treat" modificato comprendente tutti i pazienti che avevano trattato almeno un episodio di DEI con fentanil e uno con placebo. La SPID media a 30 minuti è risultata significativamente più alta con fentanil che con placebo (6,57 vs 4,45). La SPID è stata superiore rispetto al placebo anche a 10, 15, 45 e 60 minuti dalla somministrazione. La maggiore efficacia di fentanil-pectina rispetto al placebo è emersa anche negli end point secondari come i punteggi medi dell'intensità del dolore, il ricorso a ulteriori oppiacei di salvataggio (9,4% vs 20%) e gli episodi di DEI con sollievo del dolore clinicamente significativo, definito come riduzione dell'intensità del dolore di almeno 2 punti (76% vs 48%)⁵.

In un altro studio in doppio cieco, crossover, di impostazione simile al precedente, 84 pazienti (di 110 arruolati) con una media di 1-4 episodi di dolore episodico intenso al giorno, in trattamento con \geq 60mg/die di morfina orale (o dosi equivalenti di altri oppioidi), dopo la fase di titolazione del dosaggio, sono stati randomizzati a fentanil-pectina spray nasale o a morfina orale

a rilascio immediato per trattare un massimo di 10 episodi di dolore intenso (5 con ciascun farmaco)⁶. L'end point principale [differenza dell'intensità del dolore (PID) entro 15 minuti] è stato valutato secondo il criterio dell'"intention to treat" modificato, esattamente come nello studio precedente. La PID media dopo 15 minuti dalla somministrazione è risultata statisticamente a favore del fentanil-pectina nasale rispetto alla morfina a rilascio immediato: 3,02 vs 2,69. Il ricorso ad altri oppioidi di salvataggio è stato simile nei due gruppi di trattamento (3,0% e 3,8% degli episodi a 60 minuti).

In uno studio di sicurezza a lungo termine, 356 pazienti oncologici (in parte nuovi, in parte provenienti dagli studi precedenti) in trattamento con oppioidi, con 1-4 episodi al giorno di dolore episodico intenso, hanno continuato ad assumere fentanil-pectina nasale in aperto e 110 hanno completato le 16 settimane previste, durante le quali sono stati trattati 42.227 episodi di DEI⁷. Nei 4 mesi di osservazione, più del 90% dei pazienti non ha richiesto un aumento della dose e solo nel 6% degli episodi di dolore intenso si è reso necessario il ricorso ad un altro oppioide di salvataggio.

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati di *PecFent* sono quelli tipici degli oppioidi forti. Nei due studi realizzati, il tasso di drop out per la comparsa di eventi avversi è stato intorno al 5%^{5,6}. I più frequenti rilevati sul breve termine sono consistiti in nausea e vomito, capogiri, sonnolenza, cefalea, disgeusia, epistassi e rinorrea. Nello studio di maggiore durata (16 settimane) un paziente su 4 ha manifestato un evento avverso⁷.

Avvertenze

Il flacone dello spray deve essere estratto dal contenitore a prova di

bambino immediatamente prima dell'uso. Prima del primo utilizzo, il flacone va caricato tenendolo in posizione verticale premendo e rilasciando l'impugnatura su entrambi i lati dell'applicatore sino a quando non compare una barra verde nella finestra contadosi (ciò dovrebbe avvenire dopo quattro erogazioni)⁴. Quando l'erogazione viene somministrata si sente un clic e il numero visualizzato sul contadosi avanza di uno. Se il prodotto non viene usato per più di 5 giorni o se sono trascorsi più di 14 giorni dal primo utilizzo del prodotto, il flacone deve essere eliminato⁴.

Costo

Farmaco	Dosaggio	Costo pro dose (€)
Fentanil spray nasale (<i>PecFent</i>)	100 e 400 mcg 200 e 800 mcg	9,62 19,25
Fentanil spray nasale (<i>Instanyl</i>)	50, 100, 200 e 400 mcg	9,68
Fentanil pastiglie orosolubili con applicatore (<i>Actiq</i>)	200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600 mcg	9,68
Fentanil compresse orosolubili (<i>Effentora</i>)	100, 200, 400, 600 e 800 mcg	9,68

Pecfent è la seconda preparazione di fentanil per somministrazione endonasale registrata nel trattamento del dolore episodico intenso nei pazienti oncologici. A parte la documentata superiorità sul placebo nella riduzione dell'intensità del dolore, l'unico vantaggio che dimostra nei confronti della morfina orale a rilascio immediato consiste nella maggiore rapidità di comparsa dell'effetto analgesico, analoga a quella del fentanil spray nasale già disponibile. Ad un confronto indiretto, l'efficacia sembra comparabile a quella del fentanil orosolubile; il costo, alle dosi di 200 e 800 mcg, è doppio rispetto alle formulazioni orosolubili ed endonasali di fentanil.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for PecFent. Procedure No. EMA/H/C/001164.
2. PecFent. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
3. Fisher A et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800 mcg in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48:860-7.
4. Instanyl. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
5. Portenoy RK et al. on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-

crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; 151:617-24.

6. Davies A et al. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41:358-66.

7. Radbruch L et al. Long-term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2011 Mar 22 [Epub ahead of print].

Golimumab

<p>Simponi</p> <p>Janssen Biologics</p> <p>Penna pre-riempita da 0,5 ml contenente 50 mg di golimumab</p> <p>€ 1.044,19 (prezzo ex-factory)</p> <p>Siringa pre-riempita da 0,5 ml contenente 50 mg di golimumab</p> <p>€ 1.044,19 (prezzo ex-factory)</p> <p>Classe H. Disponibile in farmacia a carico del cittadino. Ricetta limitativa ripetibile su prescrizione specialistica (reumatologo, internista). Monitoraggio intensivo.</p>	<p>Indicazioni registrate</p> <p>Artrite Reumatoide (AR) -In associazione con metotrexato (MTX) nel trattamento dell'AR attiva moderata-grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai DMARD, incluso MTX, sia stata inadeguata. -Trattamento dell'AR grave, attiva e progressiva in adulti precedentemente non trattati con MTX.</p> <p>Artrite psoriasica (AP): singolarmente o in associazione con MTX in pazienti adulti con risposta inadeguata a precedenti trattamenti con DMARD.</p> <p>Spondilite anchilosante (SA) grave in fase attiva negli adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.</p> <p>Dosaggio: 50 mg una volta al mese; 100 mg nei pazienti con peso > a 100 kg che non raggiungono una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi.</p>
---	---

Proprietà farmacologiche

Golimumab è un inibitore del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) registrato a livello europeo nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), dell'artrite psoriasica (AP), sia in associazione con metotrexato (MTX) che singolarmente, e della spondilite anchilosante (SA)¹.

Si tratta di un anticorpo monoclonale che legandosi al TNF-alfa umano solubile e a quello transmembrana attivo ne impedisce il legame ai recettori specifici e ne blocca gli effetti pro-infiammatori². Iniettato per via sottocutanea, golimumab ha una biodisponibilità media del 51% circa, indipendente dalla sede di inoculo (braccio, coscia, addome). Dopo un'unica somministrazione, il tempo medio per raggiungere le concentrazioni sieriche massime varia da 2 a 6 giorni². La somministrazione ripetuta ogni 4 settimane porta ai livelli plasmatici di *steady state* dalla 12^a settimana². Nei pazienti con AR, AP e SA non trattati con MTX, le concentrazioni minime di golimumab allo *steady state* risultano più basse del 30%

rispetto a quelle dei pazienti trattati contemporaneamente con MTX. In un gruppo di pazienti trattati con golimumab per più di 6 mesi, la co-somministrazione di MTX ha ridotto la clearance di golimumab del 36%². Vi è la tendenza verso una clearance più elevata con l'aumento di peso². Pur in assenza di dati clinici specifici –in tutti gli studi, la scelta della dose da 100 mg non era subordinata al peso del paziente– le indicazioni registrate prevedono l'uso della dose più alta nei pazienti con un peso superiore ai 100 kg che non raggiungono una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi².

Efficacia clinica

Artrite reumatoide (AR)

L'efficacia di golimumab nel trattamento dell'AR è stata valutata in 3 studi, randomizzati, in doppio cieco, verso placebo, denominati GO-FORWARD³, GO-AFTER⁴ e GO-BEFORE⁵. Complessivamente sono stati inclusi 1.526 pazienti con AR in fase attiva da moderata a grave

da almeno 3 mesi prima dell'artrite, diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR). I pazienti dovevano presentare almeno 4 articolazioni tumefatte o dolenti. Golimumab e placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane.

Nello studio GO-FORWARD, 444 pazienti in trattamento con una dose stabile settimanale ≥ 15 mg di MTX sono stati randomizzati a placebo + MTX (gruppo 1), golimumab 100 mg + placebo (gruppo 2), golimumab 50 mg + MTX (gruppo 3) e golimumab 100 mg + MTX (gruppo 4) per 14 settimane. Dalla 16^a alla 24^a settimana era consentito il passaggio al trattamento golimumab 50 mg + MTX nei pazienti del gruppo 1 e al trattamento golimumab 100 mg + MTX nei pazienti dei gruppi 2 e 3; dalla settimana 24 alla 52 tutti i pazienti venivano trattati con la combinazione golimumab + MTX ad eccezione di quelli trattati con golimumab 100mg + placebo. Alla settimana 52, i pazienti entravano in una fase di estensione in aperto a lungo termine. Gli end point primari dello studio erano la percen-

tuale di pazienti con risposta ACR 20** alla settimana 14 e il miglioramento dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ)* alla settimana 24. Golimumab in associazione a MTX ha prodotto una risposta ACR 20 superiore rispetto al MTX (55-56% vs 33%), ma in monoterapia non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa tra golimumab e MTX (44% vs 33%)³.

GO-AFTER ha arruolato 461 pazienti con AR trattati precedentemente con uno o più farmaci anti-TNF-alfa (adalimumab, etanercept o infliximab), sospesi per mancanza di efficacia (58%), intolleranza (13%), motivi economici (29%)⁴. I pazienti, assegnati a golimumab 50 mg (n=153) e 100 mg (n=153) o a placebo (n=155), nel corso dello studio hanno continuato ad assumere MTX, sulfasalazina e/o idrossiclorochina. Le percentuali di pazienti con risposta ACR 20 alla 14^a settimana (misura di esito principale) sono state 35% nel gruppo golimumab 50 mg, 38% nel gruppo golimumab 100 mg e 18% nel gruppo placebo: una differenza statisticamente significativa.

Nello studio GO-BEFORE, 637 pazienti naive a MTX e anti-TNF-alfa, non trattati con altri farmaci (DMARD, cortisonici) nelle precedenti 4 settimane, sono stati randomizzati a golimumab 100 mg + placebo, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX o MTX + placebo per 52 settimane⁵. Dopo 52 settimane, i pazienti trattati con MTX + placebo che presentavano almeno una articolazione dolente o tumefatta venivano spostati al trattamento con golimumab 50 mg + MTX in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. Gli end point primari erano rappresentati dalla risposta ACR 50 alla 24^a settimana e dalle variazioni del danno strutturale alla settimana 52 rispetto al basale valutate con uno score composito – lo Sharp modificato da van der Heijde (vdH-S)- che misura radiograficamente il numero e la dimensione delle erosioni articolari e il grado di riduzione dello spazio

articolare nelle mani/polsi e piedi. Alla 24^a settimana, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 50 è risultata generalmente più alta con golimumab, sia in monoterapia che in combinazione con MTX, ma non significativamente diversa quando confrontata col MTX da solo (33%, 40% e 36% vs 29%); l'effetto più marcato è stato dimostrato con golimumab 50 mg + MTX (40%)⁵. Dopo 52 settimane di trattamento, golimumab 50 mg associato a MTX ha rallentato la progressione radiografica in misura superiore al solo MTX: score vdH-S 0,7 vs 1,4.

Il NICE non raccomanda il golimumab nei pazienti con AR che non hanno mai utilizzato in precedenza MTX o farmaci biologici⁷. Una meta-analisi della Cochrane conclude che golimumab associato a MTX è significativamente più efficace del placebo nel trattamento dell'AR con un elevato grado di evidenza⁸. Un'altra meta-analisi ha confrontato in modo indiretto (sulla base dell'ACR 50 dopo 6 mesi di trattamento) l'efficacia dei farmaci biologici disponibili sia nei pazienti resistenti al MTX che in quelli con risposta inadeguata (per inefficacia o scarsa tollerabilità) agli anti-TNF-alfa⁹. In entrambi gli scenari clinici non sono emerse differenze statisticamente significative tra rituximab, tocilizumab, abatacept e golimumab, ma gli anti-TNF-alfa mostrano una maggiore probabilità di raggiungere l'ACR 50 rispetto ad abatacept nei pazienti con AR con risposta inadeguata al MTX, mentre nei pazienti resistenti agli anti-TNF-alfa rituximab presenta maggiori probabilità di una risposta ACR 50 rispetto a tocilizumab⁹.

Artrite psoriasica

Uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-REVEAL), ha coinvolto 405 pazienti adulti con artrite psoriasica (AP) da almeno 6 mesi, in fase attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) nonostante la terapia con FANS o

DMARD¹⁰. Il trattamento precedente con un farmaco anti-TNF-alfa rappresentava criterio di esclusione; durante lo studio era consentito l'uso di MTX (quasi la metà dei pazienti ha continuato l'assunzione di 25 mg/settimana), FANS e corticosteroidi. I pazienti sono stati assegnati a golimumab 50 e 100 mg o a placebo, somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane per 24 settimane; dalla settimana 16, in caso di risposta insufficiente (miglioramento articolare $\leq 10\%$) era previsto il passaggio a golimumab per i pazienti del gruppo placebo (51 = 45%) o a golimumab 100 mg per i pazienti del gruppo golimumab 50 mg (28 = 19%). La risposta ACR 20 alla settimana 14 (misura di esito principale) è stata superiore rispetto al placebo: 51% e 45% (golimumab 50 e 100 mg) vs 9%; il trattamento concomitante con MTX non è risultato determinante.

Nel gruppo di pazienti (73%) con un coinvolgimento dell'area della superficie corporea $\geq 3\%$, un miglioramento di almeno il 75% dell'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index) a 14 settimane è stato osservato nel 40% e 58% dei pazienti trattati con golimumab 50 e 100 mg e nel 3% di quelli trattati con placebo. Miglioramenti significativi rispetto al placebo sono stati osservati anche in altri end point secondari, come la funzionalità fisica valutata dall'HAQ, la qualità di vita correlata allo stato di salute in base ai punteggi riassuntivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36 (Short Form 36 Health Survey), la risposta EULAR (European League Against Rheumatism) e il NAPS (Nail Psoriasis Severity Index)¹⁰.

Lo studio presenta, tuttavia, alcuni limiti, primo tra tutti il fatto che a ricevere la dose registrata di 50 mg di golimumab siano stati relativamente pochi pazienti (n=146) e di questi solo 106 siano stati valutabili per gli esiti relativi alla psoriasi. A ciò si deve aggiungere che, nonostante la durata prevista di 24 settimane, per il 45% dei pazienti trattati con

** ACR 20: riduzione di almeno il 20% del numero di articolazioni dolenti e tumefatte e di 3 parametri su 5 tra VES o PCR, disabilità funzionale (HAQ), intensità del dolore riferito dal paziente con l'ausilio di scala analogico-visiva, giudizio del medico e del paziente sul grado di attività della malattia.

* HAQ: con un punteggio da 0 a 3 definisce il grado di disabilità del paziente nello svolgimento normali delle attività quotidiane raccolte in 8 campi che esplorano la funzionalità dell'intero apparato muscolo-scheletrico.

placebo e il 19% di quelli trattati con golimumab 50 mg (passati a golimumab come previsto dal protocollo) lo studio è terminato dopo 16 settimane. Da ultimo, come nel caso dell'AR, il suggerimento di raddoppiare la dose nei pazienti con peso superiore a 100 Kg con risposta inadeguata a 50 mg, è una estrapolazione di un dato di cinetica (negli obesi il farmaco ha una eliminazione maggiore), non una indicazione proveniente dalla esperienza clinica: 100 mg non sono mai stati utilizzati in questa popolazione. Ciò appare azzardato alla luce dell'aumentato rischio di eventi avversi gravi legato alla dose da 100 mg emerso negli studi.

Spondilite anchilosante

Un RCT in doppio cieco (GO-RAISE) ha valutato l'efficacia di golimumab in 356 adulti con spondilite anchilosante in fase attiva con punteggio ≥ 4 dell'indice BASDAI dell'attività della malattia (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) e una VAS per dolore lombare totale ≥ 4 su una scala da 0 a 10¹¹. I pazienti, in trattamento con FANS o DMARD (MTX, sulfasalazina e/o idrossiclorochina), sono stati randomizzati a golimumab 50 e 100 mg o a placebo, somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. La percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 (Assessment in Ankylosing Spondylitis) alla settimana 14 (end point primario) è risultata significativamente più alta con golimumab 50 e 100 mg rispetto a placebo (59% e 60% vs 22%;). Il trattamento con golimumab ha comportato un miglioramento significativo anche nella funzionalità fisica valutata con l'indice BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), mentre non è stata osservata una variazione statisticamente significativa nell'attività della malattia secondo

l'indice metrologico BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

Effetti indesiderati

Negli studi condotti nell'AR, AP e SA sino alla settimana 16, le infezioni sono state le reazioni avverse più frequentemente riportate, interessando il 28,3% dei pazienti trattati con golimumab (vs 24,7% con placebo)^{1,2}. Le infezioni a carico delle vie respiratorie superiori (rinfaringite, faringite, laringite) sono risultate quelle più comuni (7,2% vs 5,8%). Le infezioni gravi, alcune fatali (sepsi e polmoniti, TBC, infezioni micotiche invasive e altre infezioni opportunistiche) hanno avuto una incidenza dell'1,4% rispetto all'1,3% dei controlli. Negli studi con follow-up medio di 1,6 anni, la dose di 100 mg si è associata ad una maggiore incidenza di TBC rispetto alla dose di 50 mg.

Nel primo anno di follow-up, nei pazienti trattati con golimumab i linfomi sono stati più numerosi di quelli attesi nella popolazione generale; i 2 casi diagnosticati si sono verificati entrambi con la dose da 100 mg¹. Un follow-up più lungo

(2,5 anni) conferma la maggiore incidenza di linfomi nel gruppo di trattamento con golimumab 100 mg rispetto al gruppo trattato con 50 mg^{1,2}. La maggior parte dei casi è stata rilevata nello studio GO-AFTER nel quale sono stati arruolati pazienti con AR esposti in precedenza ad altri farmaci anti-TNF-alfa.

Negli studi sull'AR e la SA, dopo 16 settimane, aumenti importanti delle transaminasi epatiche (ALT ≥ 5 volte il limite superiore della norma) si sono verificati nello 0,4-0,9% dei pazienti trattati con golimumab contro nessuno del gruppo placebo^{1,2}. Un paziente con anomalie epatiche preesistenti ha sviluppato una epatite letale con ittero^{1,2}.

Le reazioni lievi-moderate nella sede di iniezione (soprattutto eritema) hanno avuto una incidenza del 5,8%. Nel 4% dei pazienti si è osservata la formazione di anticorpi.

Costo

Il costo del trattamento con golimumab è più o meno in linea con quello degli altri farmaci biologici, mentre è superiore a quello di infliximab, rituximab, certolizumab ed etanercept.

Farmaco biologico	Schema di trattamento	Costo annuo di mantenimento ex-factory (€)
Golimumab	50 mg s.c. una volta al mese	12.530
Infliximab	5 mg/kg e.v. ogni 2 mesi	9.759
Adalimumab	40 mg s.c. ogni 2 settimane	12.181
Rituximab	1 g e.v. ogni 6-12 mesi	5.273-10.545
Abatacept	750 mg e.v. una volta al mese	12.928
Certolizumab	200 mg s.c. ogni 2 settimane	11.047
Tocilizumab	8 mg/kg e.v. una volta al mese	12.760
Etanercept	50 mg una volta alla settimana	11.634

Golimumab è un nuovo inibitore del fattore di crescita tumorale (TNF-alfa) che si è dimostrato più efficace del placebo nel trattamento dei pazienti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante. Mancano studi comparativi con altri anti-TNF-alfa dei quali ricalca fedelmente il profilo di sicurezza (aumentato rischio di infezioni batteriche gravi –comprese le riattivazioni tubercolari- infezioni micotiche invasive e neoplasie maligne, in particolare linfomi). Sulla base delle attuali conoscenze non presenta alcun vantaggio rispetto ai farmaci biologici già disponibili che hanno dati più robusti a loro sostegno derivanti da studi clinici di più lunga durata.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report (EPAR) for golimumab. Procedure No EMEA/H/C 0009992. www.ema.europa.eu
2. Simponi. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Keystone E et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1129-35.
4. Smolen JS et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFETR study): a multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374:210-221.
5. Emery P et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2272-83.
6. Emery P et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1200-10.
7. Golimumab for the treatment of methotrexate-naïve rheumatoid arthritis. NICE Technology Appraisal 224, June 2011. www.nice.org.uk.
8. Singh JA et al. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2010; Issue 1. Art. No. CD008341.
9. Salliot C et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:266-71.
10. Kuvanaugh A et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: a 24-week efficacy & safety results of randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:976-86.
11. Inman RD et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosis spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3402-12.

Mifamurtide

<p>Mepact</p> <p>IDM Pharma</p> <p>Flaconcino contenente 4 mg di mifamurtide in polvere per soluzione per infusione</p> <p>€ 2.979,15 (prezzo ex factory)</p> <p>Conservare in frigorifero (2°C-8°C).</p> <p>Farmaco H, di esclusivo uso ospedaliero.</p>	<p>Indicazioni registrate: Nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti per il trattamento dell'osteosarcoma non metastatico ad alto grado resecabile in seguito a resezione chirurgica microscopicamente completa.</p> <p>Dosaggio: La dose raccomandata per tutti i pazienti è 2mg/m² di area di superficie corporea somministrata due volte alla settimana a distanza di almeno 3 giorni di distanza l'una dall'altra per 12 settimane, per poi passare a trattamenti una volta alla settimana per altre 24 settimane, per un totale di 48 infusioni in 36 settimane.</p>
---	--

Proprietà farmacologiche

La mifamurtide è un farmaco immunostimolante registrato tramite procedura centralizza europea nel trattamento dell'osteosarcoma non metastatizzato in associazione alla chemioterapia dopo resezione chirurgica¹.

Si tratta dell'omologo sintetico del murqmyl dipeptide (MDP), il componente più piccolo presente nella parete cellulare di *Mycobacterium sp.* dotato di attività immunostimolante. Gli effetti immunostimolanti della mifamurtide sono analoghi a quelli dell'MPD naturale ma più prolungati grazie ad una emivita plasmatica

più lunga resa possibile dal legame con la fosfatidil-etanolamina che ne ha consentito l'incorporazione nei liposomi¹.

L'attivazione dei macrofagi da parte di mifamurtide è associata alla produzione di citochine (compreso il fattore di necrosi tumorale TNF), interleukine e molecole di adesione. La somministrazione in ratti e topi ha mostrato di inibire la crescita di metastasi di tumori ai polmoni, al fegato, alla pelle e del fibrosarcoma¹. Un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da malattia è stato osservato nel trattamento dell'osteosarcoma e dell'emangiosarcoma nei cani trattati con mifamurtide come terapia adiuvante¹. Il meccanismo

esatto mediante cui l'attivazione dei monociti e dei macrofagi determini un'attività antitumorale non è noto. Nell'uomo, oltre che nell'osteosarcoma, sono stati condotti studi non comparativi e studi di definizione della dose in pazienti con melanoma operabile ad alto rischio di recidiva, in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule inoperabile o metastatizzato e con adenocarcinoma del colon resecato o metastatizzato¹. Nell'ottobre 2010, l'Agencia Europea ne ha autorizzato l'impiego solo nel trattamento dell'osteosarcoma. Analoga richiesta di registrazione non è stata invece accettata dalla FDA americana. Dopo somministrazione endovenosa

sa, mifamurtide viene rapidamente eliminata dal plasma (minuti) con concentrazioni molto basse di farmaco (liposomiale e libero)². A 6 ore dall'iniezione di liposomi radio-marcanti contenenti 6 mg di farmaco, è possibile rilevare radioattività nel fegato, nella milza, nel nasofaringe, nella tiroide e, in misura inferiore, nel polmone². I liposomi vengono fagocitati dalle cellule del sistema reticoloendoteliale. L'emivita media terminale è di circa 18 ore².

Prima dell'uso, mifamurtide deve essere ricostituita, filtrata (con filtro apposito fornito dalla ditta) e ulteriormente diluita sotto cappa a flusso laminare. La procedura richiede circa 30 minuti. La sospensione liposomiale così ottenuta va somministrata per infusione endovenosa lenta (1 ora)².

Efficacia clinica

L'osteosarcoma è un tumore raro che interessa prevalentemente i giovani adulti, gli adolescenti e i bambini. Il trattamento standard è rappresentato dalla resezione chirurgica, preceduta e seguita da uno schema chemioterapico a base di metotrexato ad alte dosi. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia neo-adiuvante e adiuvante, il tasso di sopravvivenza attesa a 5 anni è circa del 65%.

Il dossier di valutazione clinica disponibile sulla mifamurtide consiste in un unico studio randomizzato di fase III, in aperto, condotto su 678 pazienti di età compresa tra 1 e 30 anni (mediana 13 anni) con neodiagnosi, confermata istologicamente, di osteosarcoma ad alto grado reseccabile, non metastatizzato^{1,3,4}. Dopo una chemioterapia neo-adiuvante della durata di 9 settimane, basata su metotrexato (8 dosi di 12 g/m²), doxorubicina (4 cicli di 25 mg/m² per 3 giorni) e cisplatino (2 dosi di 120 mg/m²), i pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico (tra le settimane 10 e 11), dopodiché sono stati assegnati a 2 schemi di trattamento adiuvante, entrambi con o senza mifamurtide. Ad un gruppo (n=174) è stata somministrata chemioterapia adiuvante (avente identica compo-

sizione e dosaggio di quella neo-adiuvante) per 20 settimane; ad un altro (n=167) è stata somministrata la chemioterapia adiuvante con l'aggiunta di mifamurtide (48 dosi di 2 mg/m² in infusione endovenosa 2 volte alla settimana per 12 settimane, poi una volta alla settimana per altre 24 settimane) per complessive 36 settimane. Un terzo gruppo di pazienti (n=166) ha ricevuto la chemioterapia adiuvante con l'aggiunta di ifosfamida (3 cicli da 1,8 g/m² per 5 giorni); l'ultimo (n=171) è stato trattato con la chemioterapia adiuvante seguita da mifamurtide (48 dosi di 2 mg/m² in infusione endovenosa 2 volte alla settimana per 12 settimane, poi una volta alla settimana per altre 24 settimane) per un totale di 36 settimane.

La misura di esito principale dello studio era rappresentata dalla sopravvivenza libera da progressione della malattia; è stata anche eseguita una analisi a posteriori della sopravvivenza totale. I gruppi di trattamento differivano dalla presenza o meno di ifosfamida nello schema di chemioterapia e dall'aggiunta o meno di mifamurtide. A 6 anni, il tasso di sopravvivenza è risultato pari a circa al 75%, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi. L'analisi dei dati ha rilevato una interazione tra ifosfamida e mifamurtide che non ha consentito di confrontare in modo affidabile i pazienti trattati con mifamurtide da quelli non trattati indipendentemente dalla chemioterapia⁵. Comunque, nel gruppo sottoposto a chemioterapia (metotrexato + doxorubicina + cisplatino), l'aggiunta di ifosfamida o di mifamurtide, o di entrambi, non ha prolungato la sopravvivenza libera da recidiva in modo statisticamente significativo. Una Commissione ad hoc della FDA americana ha concluso che "lo studio non dimostra l'efficacia della mifamurtide"⁵. Dello stesso orientamento è stato lo Scottish Medicines Consortium che ha espresso parere negativo sull'impiego del farmaco nell'ambito del Servizio Sanitario scozzese⁶. La Commissione tecnica dell'EMA (CHMP), ha invece giudicato di modesta rilevanza clinica l'interazione tra ifosfamida e mifamurtide, accettando il riaggruppamento dei sottogruppi di pazienti.

Anche in questo caso, però, l'analisi dei dati di follow up più recenti (marzo 2007) indica che l'aggiunta di mifamurtide alla chemioterapia adiuvante non aumenta in modo statisticamente significativo la sopravvivenza libera da malattia (end point primario dello studio)¹.

Effetti indesiderati

Nello studio di fase III, secondo quanto affermato dalla ditta produttrice, sono stati registrati solo gli eventi avversi gravi e potenzialmente fatali². Peraltro, la stessa Commissione tecnica dell'EMA ha sollevato una serie di dubbi sulla correttezza nella compilazione delle schede-paziente accertando la mancanza di dati di sicurezza e follow up incompleti¹. Le informazioni sugli effetti indesiderati derivano perciò dai 248 pazienti con neoplasie maligne in stadio avanzato diverse dall'osteosarcoma che sono stati trattati con mifamurtide durante i primi studi a braccio singolo. In questi studi, gli effetti indesiderati più frequenti sono stati l'anemia, la tachicardia, l'ipotensione, l'ipertensione e i disturbi gastrointestinali (soprattutto nausea e vomito)².

Durante lo studio controllato, sono stati riportati 5 casi di reazioni allergiche gravi (tra cui un eritema polimorfo e un broncospasmo), 2 casi di pleurite e 1 di pericardite (reazioni infiammatorie imputabili alla stimolazione immunitaria indotta dal farmaco); sono stati attribuiti alla mifamurtide anche due episodi convulsivi (nello stesso paziente) e spasmi dolorosi alle estremità rilevati in un altro paziente. L'aggiunta di mifamurtide allo schema chemioterapico a base di metotrexato/doxorubicina/cisplatino ha comportato un aumento statisticamente significativo dei casi di sordità grave (12% vs 7%)¹.

Costo

Il costo di un ciclo di trattamento della durata di 36 settimane per un totale di 48 infusioni è di 142.999 euro.

Inibitori della pompa protonica (PPI) in gravidanza

Un recente studio di coorte danese non ha rilevato un aumento del rischio di malformazioni nel caso di assunzione di PPI in gravidanza. L'omeprazolo è il composto per il quale sono disponibili maggiori informazioni al riguardo. Questo dato risulta particolarmente importante nel momento in cui due PPI, pantoprazolo e omeprazolo, sono diventati farmaci da banco (OTC) e presentano posizioni divergenti per quanto concerne il rischio di impiego in gravidanza (il pantoprazolo la elenca addirittura tra le controindicazioni).

a cura della Redazione

Tra le donne gravide il reflusso gastroesofageo è molto frequente. Si tratta indubbiamente di un disturbo fastidioso, che però può essere migliorato con semplici provvedimenti dietetici e comportamentali consistenti nel

- evitare pasti troppo abbondanti e ricchi di grassi, alimenti acidi, pietanze piccanti, caffè;
- non fumare;
- non piegarsi in avanti, stendersi, coricarsi né fare sforzi fisici dopo aver mangiato;
- sollevare di 10-15 cm la testata del letto.

Quando questi provvedimenti non sono sufficienti e si deve ricorrere ad un trattamento farmacologico, la scelta cade necessariamente su un antiacido, con una particolare preferenza per le associazioni tra i sali di alluminio e di magnesio. Qualora l'antiacido non riesca

a garantire un sollievo soddisfacente, la tappa successiva è rappresentata dalla ranitidina.

Al di fuori della gravidanza, per la loro dimostrata superiorità nei confronti degli anti-H₂, i PPI sono diventati il trattamento di riferimento dell'esofagite grave e delle turbe dispeptiche frequenti e persistenti legate a reflusso gastroesofageo. I dati che si sono accumulati nel corso degli anni sull'utilizzazione dei PPI durante la gravidanza sono adeguati per modificare l'attuale strategia di trattamento del reflusso gastroesofageo in tale condizione?

Nel primo trimestre: nessun aumento di rischio generico di malformazioni congenite

I PPI commercializzati nel nostro paese sono l'omeprazolo, l'esomeprazolo (un suo isomero), il lansoprazolo, il pantoprazolo e il

Area Farmacia

rabeprazolo.

Gli studi condotti negli animali non hanno evidenziato, per questa classe di farmaci, effetti teratogeni quando assunti nel periodo dell'organogenesi. Nel 2009 è stata effettuata una metanalisi di studi che hanno incluso un totale di 1.530 bambini esposti ad un PPI durante il primo trimestre di gravidanza. In 1.341 di questi casi, il PPI utilizzato era l'omeprazolo. I bambini esposti sono stati confrontati con circa 130.000 bambini non esposti a PPI. Non è stato rilevato alcun aumento statisticamente significativo del rischio di malformazioni con alcun PPI né tantomeno con l'omeprazolo.

Un'altra metanalisi realizzata sugli unici due studi che hanno valutato l'aborto spontaneo come misura di esito su un totale di 524 donne gravide che avevano assunto un PPI nel primo trimestre della gravidanza non ha dimostrato un aumento del rischio

Alla fine 2010 è stato pubblicato uno studio di coorte danese che ha incluso 3.651 bambini esposti ad un PPI durante il primo trimestre di gravidanza. I bambini nati con una malformazione grave sono stati 118, pari al 3,2%, percentuale simile a quella osservata tra i circa 22.000 bambini non esposti. L'analisi effettuata per i singoli principi attivi (1.800 bambini esposti all'omeprazolo, 668 all'esomeprazolo, 794 al lansoprazolo, 549 al pantoprazolo e 42 al rabeprazolo) ha prodotto risultati simili.

Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza: pochi dati, ma rassicuranti

Gli studi condotti sugli animali hanno messo in evidenza un effetto fetotossico solo a dosi altissime che si sono rivelate tossiche anche per la madre; risulta perciò difficile interpretare i risultati.

I dati sull'assunzione di PPI da parte di donne durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza provengono da studi di piccole dimensioni e sono molto limitati. Tra i bambini esposti all'omeprazolo

nel secondo o nel terzo trimestre di gravidanza non sono stati riportati problemi nei 131 neonati di una coorte svedese, né tra i 13 neonati in uno studio di coorte multicentrico. In un altro studio, che ha incluso 295 neonati esposti all'omeprazolo nel corso di un qualunque trimestre della gravidanza e 54 esposti nel corso del secondo o terzo è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa di peso alla nascita (60 g in media), ma nessuna differenza riguardo al numero di parti prematuri o di nati morti.

Per lansoprazolo, pantoprazolo i dati sono ancora più scarsi, ma nessuna osservazione è preoccupante (6 neonati esposti nel secondo e terzo trimestre di gravidanza al lansoprazolo, e altri 6 al pantoprazolo). Non ci sono dati su neonati esposti al rabeprazolo nel corso del secondo e terzo trimestre di gravidanza.

In pratica

Un banale reflusso, soprattutto durante la gravidanza, non giustifica il ricorso a farmaci in modo sistematico. Se le misure dietetico-comportamentali non sono sufficienti, si può utilizzare per primo un antiacido. In caso di reflusso grave, particolarmente invalidante, che comporti la necessità di un PPI, sarebbe opportuno dare la preferenza all'omeprazolo, il composto meglio valutato in questo periodo.

Se una donna in trattamento con un PPI si accorge di essere incinta, bisogna rassicurarla sui rischi di malformazioni e di fetotossicità, demandando tuttavia al medico la rivalutazione dell'opportunità di proseguire l'assunzione del farmaco.

Bibliografia di riferimento

- "Inhibiteurs de la pompe à protons et grossesse: L'omeprazole sans danger connu" *La revue Prescrire* 2011; 330: 270-271,.
- Gill SK et coll " The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis" *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1541-5.
- Pasternak B et Hviid A " Use of proton -pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defect " *N Engl J Med* 2010; 363:2114-23.
- Kallen B " Use of omeprazole during pregnancy-no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:63-8.
- Lalkin A et coll. "The safety of omeprazole during pregnancy: a multi center prospective controller study " *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:727-30.
- Diav-Citrin O et coll. " The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controller study" *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:269-75.

Il rischio dei farmaci LA/SA

Ridurre i rischi di errore in ambito medico è un obiettivo primario per tutti coloro che operano nel campo della salute e ogni professionista sanitario, per quanto di sua competenza, deve cercare perciò di adoperarsi a tutela della salute dei cittadini. Una attenzione particolare viene posta alla prevenzione degli errori legati alla terapia farmacologica al fine di ridurre al minimo il rischio di eventi avversi.

a cura della Redazione

Uno scambio accidentale al momento del prelievo del farmaco per la somministrazione (in ospedale) o al momento della consegna (in farmacia), o al momento dell'assunzione (a casa) può avere conseguenze molto serie per la salute, soprattutto quando le azioni farmacologiche dei due farmaci sono completamente diverse.

I farmaci che si assomigliano o per il nome o per l'aspetto delle confezioni e che per questo possono essere facilmente scambiati durante tutte le fasi della gestione del farmaco, vengono genericamente definiti "**farmaci LA/SA**", acronimo dell'espressione inglese "*Look alike/sound alike*". Un primo

elenco di similitudini è stato elaborato sulla base di oltre un migliaio di segnalazioni provenienti soprattutto da ospedali e distretti sanitari (67%), farmacie di comunità (25,1%), nonché da pazienti e medici di famiglia e raccolte da un apposito gruppo di lavoro, incaricato dal Ministero della Salute di studiare le modalità con cui gli errori si determinano per formulare poi raccomandazioni ai diversi professionisti coinvolti. Si tratta di una iniziativa volta ad aumentare la consapevolezza che gli errori possono accadere in tutte le fasi della gestione del farmaco, sia in ospedale che in farmacia, sia in ambulatorio che a domicilio, a par-

La metodologia utilizzata per la raccolta delle segnalazioni ha previsto l'attivazione sul sito web del Ministero, a partire da novembre 2008, di una specifica sezione dedicata al Progetto "Farmaci LASA e Sicurezza dei pazienti" nella quale, oltre ad essere descritti gli obiettivi del progetto, è stata resa disponibile una casella di posta elettronica (Terapiaesicurezzaipazienti@sanita.it) riservata alla ricezione di tutte le informazioni correlate alla sicurezza nell'uso dei farmaci LASA. Tutte le segnalazioni sono confluite in un database e sono state oggetto di analisi statistiche, che hanno permesso di calcolare i tassi di prevalenza dei farmaci LASA rispetto al totale delle segnalazioni positive pervenute. In base alle segnalazioni che continueranno ad essere inviate, e ai suggerimenti pervenuti, l'elenco dei farmaci LASA verrà aggiornato periodicamente.

Area Farmacia

tire dall'approvvigionamento, immagazzinamento e conservazione, per arrivare alla prescrizione, trascrizione e interpretazione della ricetta e all'assunzione dei farmaci a domicilio. Si tratta di eventi, prevenibili ed evitabili, che vanno differenziati dalle reazioni avverse ai farmaci, legate al farmaco stesso e che vengono rilevate e valutate mediante specifiche attività di farmacovigilanza nazionali, regionali ed aziendali.

L'indagine effettuata ha evidenziato che il rischio maggiore deriva dal fatto che medicinali diversi hanno confezioni simili tra di loro nell'aspetto. Le ditte produttrici tendono infatti a rendere maggiormente riconoscibili i loro prodotti immettendoli sul mercato in confezioni che ripropongono i colori e la grafica aziendale e che possono perciò essere confusi. La seconda fonte di errore è rappresentata dalla similitudine del nome, come suono o come grafica: ad esempio, **Zimox** e **Diamox**, **Zoloft** e **Zoton**, **Cipralex** e **Ceporex**, **Feldene** e **Teldane**, così via. Talora poi le aziende produttrici usano uno stesso marchio, o parte di esso, per identificare una gamma di prodotti diversi (es. **Buscofen**, **Buscopan**, **Buscopan antiacido**). Molto eloquente a questo proposito è il caso recente delle numerose segnalazioni di assunzione impropria per via orale della soluzione Tantum Rosa, un antinfiammatorio a base di benzidamina destinato a lavaggi vaginali, evidentemente scambiato per **Tantum verde**, il ben noto collutorio. Le segnalazioni si sono intensificate in coincidenza con il passaggio del **Tantum Rosa** a prodotto da banco, pubblicizzato sui media. Il Tantum vaginale assunto per bocca ha causato fortunatamente problemi di lieve entità ma, con altri farmaci le conseguenze avrebbero potuto essere ben più gravi. Questo caso dimostra quanto sia importante che anche il paziente riceva informazioni che non diano adito a fraintendimenti, soprattutto per i prodotti di libera vendita.

Alcuni consigli "supplementari" da dare ai pazienti:

- conservare i farmaci nelle loro confezioni originali
- non tagliare i blister che contengono le pillole
- non scambiare misurini o contagocce
- tenere nell'armadietto, ben ordinato, solo le cose indispensabili
- evitare le richieste telefoniche di terapia, più suscettibili ad essere fraintese.
- compilare una nota sintetica dei farmaci prescritti con l'indicazione dell'ora e delle modalità di assunzione.

In seguito ai risultati dello studio, il Ministero della Salute ha formulato una serie di raccomandazioni che interessano tutti gli operatori sanitari coinvolti (medici, farmacisti, direzioni sanitarie degli ospedali, infermieri).

- Alle **aziende produttrici** viene chiesto di valutare attentamente i nomi di fantasia che vengono attribuiti ai loro medicinali, evitando quelli che potrebbero essere confondenti.

- Ai **medici** viene chiesto in primo luogo di scrivere in modo chiaro e leggibile le prescrizioni di farmaci: una istruzione medica data verbalmente (in ospedale) o scritta (prescrizione per la farmacia) mal compresa dall'operatore sanitario (infermiere o farmacista) può portare facilmente all'errore. Inoltre devono adoperarsi per favorire una comunicazione trasparente con il paziente o i suoi familiari, per renderli consapevoli della terapia e della possibilità di errore con l'uso dei farmaci LASA, usando sempre un linguaggio semplice.

- Ai **farmacisti**, che svolgono un ruolo fondamentale per la sicu-

rezza nell'uso dei farmaci in considerazione della frequenza dei contatti con i pazienti nonché della loro esperienza basata su competenze tecniche e professionali, viene chiesto di prestare attenzione alla dispensazione di farmaci con confezioni simili, predisponendo misure preventive per evitarne lo scambio e di attuare, assieme al medico prescrittore, un controllo dell'andamento della terapia farmacologica del paziente, verificando anche che abbia compreso la cura prescrittagli ed incoraggiandolo a fare domande.

- Naturalmente anche ogni **citadino/paziente** riveste un ruolo importante per migliorare la sicurezza delle terapie che gli sono state prescritte: innanzitutto deve essere reso pienamente consapevole dei farmaci che gli vengono somministrati, delle motivazioni della prescrizione e delle modalità precise dell'assunzione, dandogli tutte le informazioni possibili per evitare che commetta errori. E' noto che le possibilità di errore aumentano in modo direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti e all'età dei pazienti. Sono quindi gli anziani i più esposti al rischio di errori terapeutici. E' nei loro confronti soprattutto che occorrerà concentrare gli sforzi.

Nei giovani con osteosarcoma non metastatizzato, uno studio comparativo (di mediocre qualità) ha dimostrato che l'aggiunta di mifamurtide alla chemioterapia post-chirurgica a base di metotrexato non migliora la sopravvivenza totale e può causare eventi avversi gravi.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report for mifamurtide (Mepact). EMEA /H/C/000802. www.ema.europa.eu
2. Mepact. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Meyers PA et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23:2004-11.
4. Meyers PA et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2008; 26:633-8.
5. FDA Briefing Document. May 9 2007. Oncologic Drugs Advisory Committee. NDA 022092. Mifamurtide. www.fda.gov.
6. Scottish Medicines Consortium. Mifamurtide, 4 mg powder for suspension for infusion (Mepact) No. (621710). 04 June 2010. www.scottishmedicines.org.uk.

Prednisone a rilascio modificato

Lodotra	Mundipharma Pharmaceuticals	
30 compresse 1 mg R.M.		€ 25,13
30 compresse 2 mg R.M.		€ 25,13
30 compresse 5 mg R.M.		€ 25,13
Classe A del PTN.		
		<p>Indicazioni registrate: <i>Trattamento negli adulti con artrite reumatoide attiva di grado moderato o grave, in particolare se accompagnata da rigidità mattutina.</i></p> <p>Dosaggio: <i>10 mg al momento di coricarsi (alle ore 22 circa). A seconda dei sintomi clinici e della risposta del paziente, la dose iniziale può essere ridotta a una dose di mantenimento inferiore. Quando si effettua il passaggio dal regime terapeutico standard (somministrazione di glucocorticoidi al mattino) a Lodotra deve essere mantenuta la stessa posologia (in mg equivalenti di prednisone).</i></p>

Proprietà farmacologiche

Lodotra è una nuova formulazione di prednisone a rilascio modificato (RM) registrata tramite procedura di mutuo riconoscimento nel trattamento dei pazienti con artrite reumatoide (AR) da moderata a grave. Il rationale dell'impiego dei corticosteroidi nell'AR risiede nel rapido controllo dei sintomi durante le fasi di riacutizzazione della malattia mediato dall'effetto antiinfiammatorio¹. Oltre al semplice miglioramento sintomatico, i corticosteroidi hanno dimostrato di rallentare la velocità di distruzione delle articolazioni alla stessa stregua dei farmaci che

modificano il decorso della malattia (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)². Nelle attuali strategie di trattamento delle forme meno aggressive di AR, i corticosteroidi vengono spesso associati ad un DMARD (in genere il metotrexato che è meglio tollerato). Gli effetti indesiderati sistemici, anche a basse dosi, rappresentano il principale fattore limitante il loro impiego a lungo termine. Il prednisone, alla dose di 7,5 mg al giorno, è in grado di mantenere un buon controllo dei sintomi (che a questa dose dura solo 6-12 mesi) e di rallentare la progressione del danno articolare per un massimo di 2-4 anni senza problemi, dopodiché deve essere ridotto gradualmente e sospeso³.

Il prednisone, somministrato sotto forma di preparazione orale a rilascio immediato, viene assorbito rapidamente e in modo quasi completo; raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime dopo circa 2 ore. Più dell'80% del prednisone viene convertito nel metabolita attivo prednisolone mediante metabolismo di primo passaggio epatico. Dopo nuova metabolizzazione epatica, il prednisolone viene trasformato in metaboliti inattivi che vengono eliminati principalmente per via renale. L'emivita del prednisolone è di circa 3 ore.

Il profilo delle concentrazioni plasmatiche di prednisone RM risulta molto simile a quello di prednisone a rilascio immediato (alla stessa

Prednisone a rilascio modificato

dose) con la differenza di un tempo al raggiungimento dei livelli di picco ritardato di circa 4 ore⁴.

Le compresse di prednisone RM devono essere assunte intere verso le 22, non al mattino come succede attualmente con le preparazioni tradizionali. Se sono trascorse più di 2-3 ore dal pasto serale, l'RCP consiglia di assumerle dopo uno spuntino (es. una fetta di pane con prosciutto o formaggio); la somministrazione a digiuno può ridurre la biodisponibilità⁴.

La scelta dell'assunzione serale e del rilascio modificato del principio attivo derivano da due osservazioni. La prima è che nei pazienti con AR, le citochine proinfiammatorie, come le interleuchine IL-1 e IL-6 e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa), seguono un ritmo circadiano e raggiungono livelli plasmatici massimi nelle prime ore del mattino⁵. La seconda osservazione è che basse dosi di prednisone, somministrate alle 2 di notte, anziché alle 7,30 del mattino, sono più efficaci nel ridurre la rigidità mattutina⁶.

Efficacia clinica

In uno studio controllato, in doppio cieco, 288 pazienti con AR in fase attiva e una rigidità mattutina di durata ≥ 45 minuti, in trattamento con una dose stabile di prednisone (2-10 mg al giorno), sono stati ran-

domizzati a proseguire il prednisone a rilascio immediato somministrato al mattino o a prednisone RM (alla stessa dose) somministrato la sera prima di andare a letto⁷. Dopo 3 mesi, la differenza nella durata della rigidità mattutina tra i due gruppi (misura di esito principale) era di 29 minuti a favore del prednisone RM. I pazienti trattati con prednisone RM hanno mostrato una riduzione media del 22,7%, mentre nel gruppo di controllo la durata della rigidità mattutina è rimasta pressoché invariata (-0,4%) .

In una fase successiva di estensione in aperto, 249 pazienti (144 del gruppo prednisone RM e 105 pazienti precedentemente trattati con la formulazione tradizionale) hanno assunto prednisone RM (2-10 mg/die la sera) per altri 9 mesi⁸. Dopo 12 mesi di trattamento, la durata della rigidità mattutina si è ridotta del 45% nei pazienti passati da prednisone a rilascio immediato a prednisone RM serale e del 55% nei pazienti sempre trattati con prednisone RM. In entrambi i gruppi di pazienti si è osservata una diminuzione di oltre il 50% dei livelli di IL-6. Il 35% dei 219 pazienti che hanno completato i 12 mesi di trattamento ha raggiunto un miglioramento ACR 20.

Effetti indesiderati

Nello studio di confronto della du-

rata di 3 mesi, non sono emerse differenze tra prednisone a rilascio immediato e prednisone RM nel profilo di sicurezza⁷, ma per la registrazione degli effetti indesiderati non è stata utilizzata una lista predefinita con punteggio standardizzato come sarebbe stato necessario⁹. Nello studio di estensione in aperto, con una durata mediana del trattamento di 281 giorni e una dose media di prednisone RM di 6,8 mg al giorno, l'incidenza di eventi avversi è stata del 51% (comprensiva di un 4,8% di drop out), analoga a quella dei controlli storici⁸.

Durante i 12 mesi di osservazione previsti dallo studio controllato e dalla fase di estensione in aperto, il test di risposta all'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) effettuato in tre tempi diversi (al baseline, al termine dei 3 mesi in doppio cieco e dei 9 mesi in aperto) su un piccolo gruppo di pazienti (n=28) non ha rilevato segni di soppressione dell'asse ipofisi-surrene¹⁰.

Costo

Il costo mensile di un trattamento con *Lodotra* alla dose di 5 mg al giorno è 25,13 euro, quasi 5 volte superiore a quello del prednisone a rilascio immediato (*Deltacortene*).

Lodotra è una preparazione di prednisone a rilascio modificato da assumere la sera. In un piccolo studio condotto in pazienti con artrite reumatoide è risultata un po' più efficace del prednisone somministrato al mattino nel ridurre la durata della rigidità mattutina con analogo profilo di effetti indesiderati. Il modesto beneficio clinico e la non dimostrata superiorità su altre variabili della malattia non giustificano la sostituzione del prednisone che ha un costo molto più basso.

Bibliografia

1. Saag KG et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1818-25.
2. Kirwan JR et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD006356.
3. Artrite reumatoide in "Guida all'uso dei farmaci". Agenzia Italiana del Farmaco. N.5, anno 2008, pag238-43.
4. Lodotra. Riassunto delle Caratteristiche del Farmaco (RCP).
5. Straub RH et al. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum* 2007; 56:399-408.
6. Arvidson NG et al. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:27-31.

7. Buttgerit F et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:205-14.
8. Buttgerit F et al. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1275-1280.
9. van der Goes MC et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1913-9.
10. Alten R et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone. *J Rheumatol* 2010; 37:2025-31.

Statine in prevenzione primaria. Servono? A chi?

La nuova Nota 13 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 17 luglio modifica profondamente i criteri per l'“appropriatezza prescrittiva” dei farmaci ipolipemizzanti¹.

Il cambiamento più importante riguarda l'eliminazione delle carte del rischio (Progetto Cuore) in favore della introduzione della somma dei fattori di rischio (come prevedono la Linee Guida ATP III del 2004) per la identificazione dei candidati al trattamento con statine in prevenzione primaria. Si è quindi passati da un criterio decisionale basato sui risultati di studi condotti nel nostro paese ad uno fondato quasi totalmente su analisi di popolazioni diverse da quelle italiane: una vera e propria rivoluzione [effetto della globalizzazione?].

Sinora le statine in prevenzione primaria potevano essere prescritte solo nei pazienti con un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni superiore al 20%, calcolato con le carte del rischio. Oggi, è sufficien-

te che il paziente presenti più di 2 fattori di rischio perché rientri formalmente nei criteri di eleggibilità al trattamento. Così, per esempio, un soggetto, uomo o donna che sia, con più di 50 anni, fumatore e iperteso può essere trattato con una statina. La nuova Nota 13 allarga la prevenzione primaria a soggetti con un fattore di rischio compreso tra il 10% e il 20%, prima esclusi. Quali sono le evidenze scientifiche che hanno indotto la Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA a riformulare in termini così estensivi la prevenzione primaria?

La risposta può essere ricercata con l'aiuto dello strumento statistico più affidabile per migliorare la precisione della stima di un effetto clinico: la metanalisi.

Cosa dicono le metanalisi?

Sino al 2010 erano disponibili 5 metanalisi sull'impiego delle sta-

tine in pazienti senza precedenti eventi cardiovascolari²⁻⁶. Le metanalisi, diverse per studi inclusi, stime dell'effetto e conflitto di interessi dichiarato dagli autori, giungono a conclusioni contrastanti: 2 dimostrano una riduzione della mortalità, 3 no (Tabella 1).

Per eliminare i fattori di confondimento che potevano essere alla base delle diverse conclusioni sulla diminuzione della mortalità, la rivista *Therapeutics Letter* ha effettuato una nuova revisione sistematica⁷. Partendo dai 22 RCT presenti in almeno una delle 5 metanalisi, ne ha esclusi 10 [metanalisi del 2008] che avevano arruolato molti pazienti con preesistente cardiopatia ischemica e si è concentrata sui 12 RCT completi dei dati sulle 3 misure di esito giudicate meno soggette a *bias* e più importanti per il paziente: la mortalità totale per tutte le cause, l'incidenza degli effetti indesiderati (EI) gravi [comprensi-

Tabella 1. Le metanalisi pubblicate sino al 2010

Anno	Numero di RCT	Mortalità totale RR (IC 95%)	Eventi CV RR (IC 95%)	Conclusioni	Conflitti di interesse
2006 ²	7	0,92 (0,84-1,01)	0,71 (0,60-0,83)	Mortalità non ridotta	4/4 autori nessun conflitto
2007 ³	8	0,95 (0,89-1,01)	0,77 (0,71-0,83)	Mortalità non ridotta	1 autore nessuno 1 autore consulente in causa contro Pfizer
2008 ⁴	20	0,93 (0,87-0,99)	0,77 (0,63-0,95)	Riduzione significativa della mortalità	6/6 autori non dichiarato
2009 ⁵	10	0,88 (0,81-0,96)	0,70 (0,61-0,81)	Riduzione significativa della mortalità	6/12 autori con conflitto di interesse
2010 ⁶	11	0,91 (0,83-1,01)	Non riportato	Mortalità non ridotta	5/7 autori con conflitto di interesse

RR: rischio relativo

Statine in prevenzione primaria. Servono? A chi?

Tabella 2. La metanalisi di *Therapeutics Letter*

Mortalità			Eventi CV maggiori			Totale EI gravi		
RCT	RR (IC 95%)	RRA	RCT	RR (IC 95%)	RRA	RCT	RR (IC 95%)	RRA
11	0,93 (0,86-1,00)	0,3%	12	0,74 (0,68-0,80)	1,0%	6	0,99 (0,96-1,03)	nessuna

RRA: riduzione del rischio assoluto

vi dei decessi] e l'incidenza degli eventi cardiovascolari (CV) maggiori [infarto miocardico non fatale e mortalità CV, esclusi gli ictus e le rivascolarizzazioni].

Tutti e 12 gli RCT riportano i dati relativi agli eventi CV maggiori, 11 RCT riportano i dati di mortalità e 6 i dati riguardanti gli EI gravi. La nuova metanalisi dimostra che la riduzione della mortalità e degli eventi CV maggiori non si traduce, coerentemente, in una riduzione degli EI gravi (Tabella 2). I risultati non cambiano se ci si limita ai 6 RCT che hanno riportato gli EI gravi: RR di mortalità 0,90 (0,79-0,98), RRA 0,4%; RR di evento CV maggiore 0,70 (0,62-0,79), RRA 1,0%. Secondo gli autori questa discrepanza può essere spiegata dalla presenza di altri fattori di confondimento.

Poiché le statine riducono in misura prevedibile il colesterolo e i medici conoscevano il profilo lipidico dei pazienti, è molto probabile che nei 12 RCT l'assegnazione del trattamento sia avvenuta in aperto. L'assenza di cecità può aver influenza-

to la decisione dei medici di sottoporre o meno il paziente ad una procedura di rivascolarizzazione. Il minor numero di rivascolarizzazioni nei pazienti trattati con statine (imputabile al fatto che i medici sapevano che il paziente stava assumendo il farmaco) può essersi tradotto in meno complicazioni secondarie alla procedura (es. meno infarti miocardici).

Anche l'interruzione prematura di uno studio o la presentazione incompleta dei dati possono essere causa di *bias*. Tra i 12 RCT, 3 sono stati sospesi prima del previsto per aver dimostrato un effetto significativo con le statine, mentre 1 RCT non ha effettuato l'analisi degli outcome clinici col criterio dell'"intention to treat". Uno studio recente ha dimostrato che l'interruzione precoce di uno studio per evidenza di beneficio può amplificare artificialmente l'entità dell'effetto con un RR di 0,71⁸. Riaggiustando i dati dello studio JUPITER sospeso prematuramente, il RR di eventi CV maggiori sale da 0,54 a 0,76 e annulla completamente la riduzione della mortalità emersa nello

studio.

L'esclusione dei 4 RCT soggetti a *bias* e l'analisi condotta sui 7 RCT rimanenti (Tabella 3) nega completamente l'esistenza di qualsiasi beneficio in termini di mortalità. Rimuovendo i 4 studi "incriminati", si riduce anche l'entità della diminuzione del rischio relativo di eventi CV maggiori dal 26% al 21%.

La metanalisi di *Therapeutics Letter* conclude che la diminuzione della mortalità attribuita alle statine in prevenzione primaria è frutto di *bias* e in mancanza di un beneficio documentato l'uso di statine in pazienti senza precedenti eventi cardiovascolari rappresenta un cattivo uso delle limitate risorse economiche.

Agosto 2011: è la volta della Cochrane

All'appello mancava solo la metanalisi della Cochrane che non si è fatta attendere: è di queste ultime settimane e ha raccolto i dati di 14 RCT per un totale di 34.272

Tabella 3. Analisi dopo esclusione di 4 RCT con elevato rischio di *bias*

Mortalità			Eventi CV maggiori			Totale EI gravi		
RCT	RR (IC 95%)	RRA	RCT	RR (IC 95%)	RRA	RCT	RR (IC 95%)	RRA
7	0,99 (0,90-1,08)	nessuna	8	0,79 (0,72-0,86)	1,3%	4	1,00 (0,96-1,05)	nessuna

RRA: riduzione del rischio assoluto

pazienti⁹.

La revisione Cochrane ha incluso solo gli studi nei quali la popolazione arruolata con precedenti eventi CV costituiva meno del 10% del campione e aveva un rischio basale di morte per tutte le cause di 1 su 100 pazienti/anno (più basso rispetto alle altre metanalisi in cui variava da 1,4 a 1,7 per 100 pazienti/anno). I risultati indicano che l'impiego delle statine in prevenzione primaria riduce la mortalità totale per tutte le cause del 16% (RR 0,84; IC 95% 0,73-0,96), gli eventi CV fatali e non fatali del 30% (RR 0,70; IC 95% 0,61-0,79) e le rivascolarizzazioni del 34% (RR 0,66; IC 95% 0,53-0,83). Gli autori sottolineano tuttavia l'esistenza di alcuni punti critici che consigliano cautela nelle letture dei risultati. L'arruolamento di pazienti con pregressi eventi cardiovascolari in molti degli studi esaminati rende im-

possibile trovare delle evidenze per la prevenzione primaria. Secondo gli autori il trattamento con statine è "probabilmente giustificato" solo nei pazienti che hanno un rischio cardiovascolare a 10 anni superiore al 20%, anche se il rischio associato all'uso delle statine per decenni non è noto⁹.

Conclusioni

Sulla base delle evidenze scientifiche più aggiornate, l'uso allargato delle statine in prevenzione primaria previsto dalla nuova Nota 13 non è giustificato. In assenza di un beneficio clinico documentato si tratta di una decisione di politica sanitaria incomprensibile che avrà importanti ripercussioni sulla spesa farmaceutica [un incentivo per la ripresa dei consumi?]. Anche l'introduzione dei target di

colesterolo LDL da raggiungere nelle varie classi di pazienti appare decisamente *evidence based*. Quali sono gli studi che dimostrano l'utilità di abbassare il colesterolo LDL al di sotto della soglia indicata dei 130 mg/dl, 100 mg/dl e 70 mg/dl nei pazienti a rischio moderato, alto e molto alto? Questi limiti "imposti" di colesterolemia (non sostenuti dalla letteratura) avranno come conseguenza un incremento rilevante sia del carico assistenziale che degli esami di laboratorio [e della spesa]. "Ciò avverrà inevitabilmente sia per motivi medico legali e di medicina difensiva, sia per un aumento delle aspettative legate a diritti tanto presunti quanto impossibili e per l'ansia che si innescherà nei soggetti che non raggiungeranno i target i cui limiti appaiono del tutto sproporzionati nel setting della medicina generale"¹⁰.

Bibliografia

1. Modifiche alla Nota AIFA 13. Agenzia Italiana del Farmaco. Gazzetta Ufficiale n. 163 del 15/7/2011.
2. Thavendiranathan P et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:2307-13.
3. Abramson J, Wright JM. Are lipid lowering guidelines evidence-based? *Lancet* 2007; 369:168-9.
4. Mills EJ et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1769-81.
5. Brugs JJ et al. The benefits of statins in people without established cardio-vascular disease but with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *BMJ* 2009; 338:b2376. doi:10.1136/bmj.b2376.
6. Ray KK et al. Statins and all-cause mortality in high risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170:1024-31.
7. Do statins have a role in primary prevention? An update. *Therapeutics Letter* n77. March-April 2010.
8. Bassler D et al. Stopping randomized trial early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010; 303:1180-7.
9. Taylor F et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1. No CD004816.
10. Puccetti L. La modifica della Nota 13 è evidence based? www.pillole.org.

Note informative commentate per i medici di medicina generale

A cura del Comitato di Redazione del Gruppo di Lavoro sull'Uso dei Farmaci della AUSL di Reggio Emilia*

Le Note commentate che seguono sono state elaborate da un gruppo interdisciplinare all'interno del quale trovano larga rappresentanza medici di medicina generale e pediatri. Vengono pubblicate in modo cumulativo per ragioni redazionali, ma sono state singole tappe informative rivolte ai MMG di Reggio Emilia all'interno di un percorso svoltosi nei primi 6 mesi del 2011. Non si tratta di un aggiornamento dello stato delle conoscenze né il punto di vista della medicina generale su un argomento clinico-assistenziale d'attualità o dibattuto nella letteratura scientifica. L'originalità di queste Note risiede nel modo con cui un gruppo di MMG percepisce e affronta i problemi aperti che emergono dall'incrocio critico tra i dati di mercato, la promozione delle ditte produttrici e i risultati degli studi. Le motivazioni che di volta in volta hanno sotteso la scelta del tema provenivano da fattori contingenti locali o da iniziative/progetti specifici.

Le ultime sui sartani

La precedente Nota commentata "ACE-inibitori o sartani?", relativamente alla efficacia di queste due classi di farmaci, concludeva che il sartano non è superiore all'ACE-inibitore. Sempre più spesso, tuttavia, le informazioni fornite dal marketing mettono in evidenza i vantaggi dei sartani. Stando ai risultati di uno studio (ESPORT), l'olmesartan risulterebbe superiore al ramipril che, sulla base delle evidenze disponibili, è uno degli ACE-inibitori di riferimento.

Una attenta lettura del testo pubblicato integralmente consente di mettere in evidenza che:

- lo studio ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di olmesartan e di ramipril in circa 1.100 pazienti di età ≥ 65 anni con iper-

tensione essenziale per la durata di 12 settimane. Le dosi iniziali di olmesartan (10 mg) e di ramipril (2,5 mg), dopo 2 e 6 settimane potevano essere raddoppiate (sino a 40 mg e 10 mg) per raggiungere valori pressori ottimali. La brochure di presentazione cita testualmente: "Lo studio ESPORT è il primo trial di confronto diretto che ha dimostrato la maggiore efficacia antipertensiva di un ARB rispetto ad un ACE inibitore in una vasta popolazione di anziani". **In realtà, lo studio intendeva dimostrare l'equivalenza tra i due farmaci, non la superiorità dell'uno sull'altro.** L'olmesartan poteva dirsi equivalente al ramipril se le differenze tra i valori di pressione sistolica e diastolica rilevati ai vari dosaggi

non avessero superato i 3 e i 2 mmHg. Così è stato e le conclusioni dovevano essere coerenti. Non è corretto utilizzare strumentalmente una differenza a favore di olmesartan, ricompresa in questo intervallo di equivalenza, per dichiararne la maggiore efficacia;

- la **misura di esito considerata -abbassamento della pressione arteriosa- resta un end point surrogato** in quanto non predittivo di possibili eventi clinici ad essa collegati. Il vero obiettivo di un trattamento antipertensivo è la riduzione degli ictus e degli infarti miocardici nonché della mortalità correlata e in tal senso uno studio di sole 12 settimane su poco più di 1.000 pazienti non

* Corrado Busani, Corrado Chiari, Daniela Davoli, Alessandra Ferretti, Tiziano Ferretti, Alberto Gandolfi, Andrea Gigliobianco, Bettina Marconi, Mauro Miselli, Alessandro Navazio, Morena Pellati, Daniela Riccò, Mario Viaroli

può dire nulla. Ciò vale per l'olmesartan, perché **per il ramipril dati di efficacia clinica su questi parametri sono già disponibili;**

- la brochure afferma poi che: "Sia olmesartan sia ramipril sono stati ben tollerati, ma il primo è associato ad una più bassa percentuale di tosse, che era il più comune fra gli eventi avversi registrati nel gruppo trattato con ramipril", ma si tratta di un'informazione parziale. Sotto il profilo della **tollerabilità** i due farmaci sono risultati sovrapponibili con la stessa incidenza di

effetti indesiderati (3,6%). E' vero che nel gruppo ramipril la tosse è stata più frequente (peraltro interessando solo 13 pazienti su 553), ma è altrettanto vero che nel gruppo olmesartan si è osservata una maggiore incidenza di ipotensione, vertigini e capogiri, eventi che in un anziano possono essere pericolosi (per il rischio di cadute).

Per completezza di informazione, è opportuno ricordare che in uno studio molto recente (**ROADMAP**), lo stesso olmesartan, impiegato in

oltre 4.400 pazienti con diabete di tipo 2 per ritardare o prevenire la proteinuria si è associato ad un **aumento significativo della mortalità cardiovascolare rispetto al placebo**. Analogo aumento della mortalità cardiovascolare è stato rilevato in un altro studio non ancora pubblicato (ORIENT) realizzato in diabetici nefropatici per ridurre l'incidenza di insufficienza renale terminale. Questi dati hanno portato la FDA a non raccomandarne l'impiego in queste indicazioni, riconfermando la sicurezza nel trattamento dell'ipertensione.

Prevenzione dell'emicrania

La terapia farmacologica dell'emicrania prevede da una parte l'uso di farmaci la cui somministrazione tempestiva permette di interrompere l'attacco acuto, dall'altra l'assunzione giornaliera di farmaci destinati a ridurre frequenza, durata e intensità delle crisi (profilassi). La profilassi andrebbe presa in considerazione quando gli attacchi sono 2 o più al mese, vi è un aumento della frequenza delle cefalee, gli attacchi sono invalidanti nonostante il trattamento o il paziente non può assumere farmaci antiemicranici specifici. L'efficacia di una terapia preventiva può essere stabilita solo dopo un adeguato periodo di tempo (mesi); una volta raggiunto l'obiettivo desiderato, la necessità di continuarla va rivalutata ad intervalli di 3-6 mesi.

In Italia, i farmaci registrati per la profilassi dell'emicrania negli adulti sono i betabloccanti *propranololo* e *metoprololo*, l'antidepressivo triciclico *amitriptilina*, l'anticonvulsivante *topiramato* e il *pizotifene*, un antistaminico con una struttura correlata ai triciclici.

I betabloccanti sono i farmaci meglio documentati e di prima scelta. *Propranololo* e *metoprololo* vengono utilizzati a dosi comprese tra

80-160 mg/die e 100-200 mg/die in più somministrazioni frazionate, ma con la preparazione a rilascio prolungato possono essere assunti in un'unica soluzione giornaliera. Vanno evitati negli asmatici e cautelativamente nei pazienti con una storia di episodi depressivi. Le reazioni avverse più frequenti consistono in affaticamento e ridotta tolleranza allo sforzo. Nadololo e timololo si sono dimostrati anch'essi efficaci nella prevenzione dell'emicrania, ma non hanno l'indicazione.

L'*amitriptilina* può essere utilizzata sia in alternativa che in aggiunta ai betabloccanti in caso di risposta insoddisfacente. E' consigliabile iniziare con dosaggi ridotti (25 mg/die) in una singola somministrazione serale (per sfruttare la sedazione a scopo ipnoinducente) da aumentare gradualmente in funzione della risposta clinica e della tollerabilità. Oltre alla sonnolenza, i principali eventi avversi sono secchezza delle fauci, stitichezza e ritenzione urinaria; i temuti effetti pro-aritmici sono improbabili a basse dosi.

Il *topiramato* (posologia abituale 50-100 mg/die in 2 dosi divise) è efficace quanto il propranololo nel ridurre la frequenza delle crisi, ma

ha un profilo di tollerabilità peggiore che richiede uno stretto monitoraggio del trattamento. Gli effetti indesiderati comprendono nausea, anoressia, diminuzione del peso, vertigini, parestesie, insonnia, alterazioni della memoria, difficoltà di concentrazione, disturbi dell'eloquio, ansia, depressione.

Il *pizotifene* ha prove di efficacia meno convincenti e causa spesso sedazione, aumento dell'appetito e del peso. Per evitare l'eccessiva sonnolenza, il trattamento va iniziato con 500 mcg la sera e incrementato progressivamente sino ad un massimo di 3 mg in dosi divise.

La *flunarizina* è antistaminico con proprietà di calcio-antagonista registrato in seconda linea nei pazienti che non hanno risposto o non hanno tollerato altre terapie. Dispone di evidenze di efficacia, pur se "datate", ma è collocato in fascia C, a carico del paziente.

Gli attacchi di emicrania di origine mestruale possono essere prevenuti con un breve ciclo di FANS (preferibilmente il naproxene) assunti 2-3 giorni prima e durante i primi giorni della mestruazione.

La vitamina D nel bambino e nell'adolescente

Quando si parla di vitamina D si fa riferimento alla vitamina D2 (ergocalciferolo) presente nei vegetali e alla vitamina D3 (colecalciferolo) che è contenuta negli alimenti di origine animale e viene sintetizzata dalla cute per effetto dei raggi UV. Le principali fonti alimentari di vitamina D sono in ordine decrescente l'olio di fegato di merluzzo che ne è ricchissimo, i pesci grassi (es. salmone, tonno), le uova e il latte; tra i latticini solo i formaggi più grassi ne contengono quantitativi accettabili. La sintesi endogena parte da un precursore cutaneo che sotto l'azione dei raggi UV viene trasformato in vit. D3; tale conversione è influenzata da età (diminuisce con l'aumentare dell'età), durata dell'esposizione solare, fattori ambientali, razza (soggetti di pelle nera necessitano di una esposizione 10-50 volte superiore a quelli di pelle bianca). Le creme protettive riducono sino al 95% l'assorbimento di raggi UV, ma per l'uso limitato nel tempo si possono considerare ininfluenti ai fini della produzione di vit. D e sono sempre da raccomandare in età pediatrica per evitare i rischi legati all'esposizione solare. Le vit. D2 e D3, trasportate al fegato, vengono qui convertite in 25-OH-D e nuovamente idrossilate nel rene sino alla formazione di

1,25-OH-D che è l'ormone finale attivo sul metabolismo del calcio. Il modo più affidabile per stabilire l'eventuale carenza di vitamina D è la misurazione dei livelli di 25-OH-D nel plasma. Nell'adulto vengono considerati normali valori compresi tra 50 e 80 nmol/l, nei lattanti e nei bambini le concentrazioni plasmatiche di 25-OH-D devono essere \geq 50 nmol/l (25 ng/ml). Il rachitismo è un esempio di grave deficit di vit. D, ma la carenza può presentarsi anche con convulsioni ipocalcemiche, crescita insufficiente, letargia, irritabilità e predisposizione alle infezioni respiratorie (la vit. D agisce anche sulle difese immunitarie cellulari e umorali). Nell'adulto vi sono prove che la vit. D possa giocare un ruolo importante nel mantenere l'immunità innata e la sua carenza sembra aumentare il rischio di malattie autoimmunitarie, cardiovascolari, infettive e neoplastiche. Una recente metanalisi di 6 studi (su oltre 800 bambini e adolescenti) ha concluso che l'integrazione con vit. D aumenta la densità ossea nei soggetti con bassi livelli plasmatici di vit. D, mentre non produce benefici in soggetti con livelli normali. La somministrazione di 100 UI di vit. D fa aumentare di 1 ng/ml il 25-OH-D, per cui nel bambino occorrerebbero da 400 a 1.000UI/die,

mentre nell'adolescente e adulto almeno 2.000 UI/die. Il colecalciferolo è il composto più adatto per l'integrazione orale (più efficace e con effetto più rapido rispetto alla via intramuscolare); è preferibile anche ai derivati idrossilati che hanno una emivita più breve e presentano maggior rischio di sovradosaggio. Le preparazioni disponibili sono *Dibase* (1 goccia = 250 UI) e *Tridelta*.

Chi trattare?

- I bambini allattati totalmente o parzialmente al seno devono ricevere un supplemento di 400 UI/die di vit. D, da proseguire finché non assumano almeno un litro al giorno di latte in polvere o latte intero (il latte materno contiene poca vit. D).
- Gli adolescenti che non introducono 400UI/die di vit. D attraverso latte o alimenti arricchiti con vit. D (es. cereali), previo controllo dei livelli ematici, dovrebbero ricevere la supplementazione.
- I soggetti ad aumentato rischio di deficit sono quelli con malfunzionamento cronico, in trattamento con farmaci antiepilettici o appartenenti a particolari etnie (asiatici, africani, mediorientali).

Come misurare la pressione arteriosa

È a tutti noto quanto sia importante un ottimale controllo dei valori pressori nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. È anche vero che, secondo tutte le statistiche, questo viene ottenuto solo in una percentuale molto bassa dei soggetti trattati (47% secondo al-

cuni lavori). La misurazione della pressione arteriosa è l'atto medico più frequentemente eseguito nella medicina e nello stesso tempo uno dei più inaffidabili, pertanto la diagnosi di ipertensione arteriosa dovrebbe essere basata su misurazioni ripetute eseguite in occasioni diver-

se e non solo nello studio medico ma anche a domicilio. Contribuiscono all'errore di misurazione lo stress emotivo del paziente, spesso inavvertito (ipertensione da camice bianco), l'ansia secondaria ad una lunga attesa in sala d'aspetto, strumenti di misurazione inadeguati ed

a volte la fretta dell'operatore.

Una delle più frequenti cause di errore nella misurazione della PA è l'uso di un bracciale di dimensioni inadeguate rispetto alla circonferenza del braccio: una camera d'aria troppo piccola causa una sovrastima mentre una troppo larga causa una sottostima dei valori pertanto il medico deve avere a disposizione almeno due bracciali: normale ed extralarge. Poiché le condizioni ambientali del soggetto possono causare sovrastima dei valori pressori, i valori soglia per la definizione di ipertensione non sono assoluti, ma si considerano nella norma valori entro 140/90 in ambulatorio, 125/80 per l'holter pressorio 24 ore, 135/85 per le misurazioni al domicilio.

Prima della misurazione il paziente non dovrebbe assumere caffeina e nicotina, non fare uso di decongestionanti nasali (stimolanti adrenergici), non essere in uno stato di ansia ed inoltre l'ambiente dovrebbe

essere tranquillo e la temperatura adeguata. Per una corretta misurazione quindi è necessario:

- usare possibilmente un apparecchio a mercurio (finché saranno presenti sul mercato);
- effettuarla prima di eventuali discussioni col paziente su referti che lo possono preoccupare oppure dopo averlo tranquillizzato in merito;
- denudare adeguatamente il braccio per evitare effetto laccio da parte di camicie o maglioni;
- misurare la PA sia nel braccio destro che nel braccio sinistro, in caso di un nuovo paziente, e in caso di differenze pressorie considerare il valore più alto;
- ripetere la misurazione più volte per verificare se i valori si modificano;
- fare attenzione a distinguere bene i toni di Korotkoff ed alla eventuale pausa ascoltatoria, presente in una buona percentuale di sogget-

ti: la contemporanea palpazione del polso radiale può evitare l'errore. Il paziente inoltre deve essere istruito perché si presenti per la misurazione senza aver assunto cibi o farmaci che potrebbero falsare i valori.

Il riscontro di valori elevati una sola volta non deve bastare per la diagnosi di ipertensione ma valori elevati devono essere riscontrati in più misurazioni e soprattutto occorre confrontare i dati con quelli di automisurazioni domiciliari che, se ben eseguite, devono essere incoraggiate perché possono fornire al medico elementi utilissimi per decidere se e come trattare il paziente. Le automisurazioni domiciliari inoltre rendono il paziente partecipe e consapevole delle decisioni terapeutiche del medico aumentando così la compliance alla terapia.

È consigliabile confrontare periodicamente lo strumento del paziente con lo sfigmomanometro del medico per verificarne l'attendibilità.

La terapia antipertensiva nel paziente diabetico

L'ipertensione arteriosa è associata in maniera diretta alla mortalità cardiovascolare, con un aumento progressivo di rischio all'aumentare dei valori pressori sistolici. Ogni riduzione di 10 mmHg di pressione sistolica comporta una riduzione del 15% del rischio di morte per eventi cardiovascolari in 10 anni. Una larga parte dei pazienti con diabete mellito tipo II (secondo alcuni studi il 20%, secondo altri addirittura il 60%) è affetto da ipertensione arteriosa. La presenza contemporanea di queste due patologie nel medesimo soggetto si traduce in un aumento esponenziale del rischio di eventi cardiovascolari. Alla luce delle attuali conoscenze, nel paziente diabetico ed iperteso, i valori di pressione arteriosa sistolica devono essere sui 130 mmHg

e comunque mai superiori ai 139 mmHg. Questo controllo della pressione arteriosa porta ad una riduzione importante della morbilità e mortalità cardiovascolare. I farmaci da utilizzare per raggiungere questi obiettivi pressori devono essere scelti secondo una logica consolidata di "gradini" progressivi:

- Gli ACE-Inibitori sono i farmaci di prima scelta. Dispongono del maggior numero di studi in cui dimostrano la loro efficacia nel prevenire o rallentare la progressione della nefropatia diabetica e soprattutto nel ridurre sia la morbilità che la mortalità per eventi cardiovascolari in tale tipologia di pazienti. I "sartani" dovrebbero essere impiegati solo in caso di intolleranza agli ACE-Inibitori.
- Diuretici tiazidici, Calcio-anta-

gonisti e Beta-bloccanti vanno utilizzati in seconda battuta, associati all'ACE-Inibitore, qualora con l'utilizzo del solo ACE-Inibitore (come spesso accade) non si riesca a raggiungere il target pressorio. In caso di pregresso infarto miocardico, di angina e/o di insufficienza cardiaca, è strettamente indicato l'uso del Beta-bloccante.

- Gli Alfa-bloccanti andrebbero aggiunti solo come ultimo step qualora nessuno degli schemi precedenti abbia portato la PA del paziente diabetico ai valori ottimali.
- Tra gli agenti centrali, la clonidina transdermica può trovare una sua collocazione di nicchia in pazienti anziani con difficoltà nella deglutizione.

Iperensione: prima dei farmaci, *cum grano salis*

E' noto che diminuendo l'introito di sale si possono ridurre i valori pressori sia nei soggetti ipertesi che normotesi ed evidenze sempre più forti ipotizzano un legame fra sale e sindrome metabolica, insulino-resistenza, sodio-sensibilità. Il sale rappresenta un fattore di rischio indipendente di comorbidità e una dieta iposodica è efficace quasi quanto il calo ponderale come misura non farmacologica per la prevenzione e il trattamento dell'ipertensione. Il sodio alimentare viene assunto soprattutto come cloruro di sodio ("sale da cucina") ma, sempre più spesso, anche sottoforma di glutammato di sodio, aggiunto come esaltatore di sapidità in dadi per brodo, salse industriali, alimenti conservati e in scatola, sostituti del pane, snacks salati, ecc.

Cosa suggeriscono le Linee Guida Italiane per una sana alimentazione?

A partire dagli 11 anni d'età il consumo massimo di sale dovrebbe essere di 6 g al giorno (l'OMS consiglia 5 g), mentre in Italia il consumo medio reale è 10-12 g/die. Non sempre le etichette alimentari riportano il contenuto di sodio (Na): quando è presente si può risalire alla quantità di sale moltiplicando (arrotondato) x 2,5. In un alimento, si considera elevata una quantità di Na superiore a 0,5 g/100 g (=1,25 g di sale) [alcuni snacks contengo-

no 2,5 g di Na/100 g di alimento = 6,25 g di sale!] mentre si considera iposodico un valore di 0,1 g (100 mg) di Na/100 g (=0,25 g di sale/100 g). Il sodio assunto giornalmente proviene per circa il 70% da prodotti confezionati industrialmente e da ristorazione, il 15% è contenuto negli alimenti e il restante 15% è quello aggiunto per la cottura e come condimento. Il sapore "salato" aumenta l'appetibilità dei cibi: salando un piatto insipido lo si rende più appetibile e ci si predispone immediatamente a mangiarne di più. Non sono poche le persone che salano il cibo ancora prima di averlo assaggiato.

Cosa consigliare ai pazienti ipertesi per "disintossicarsi" dal sale (anche se già in trattamento farmacologico)?

Mentre progressivamente si riduce la quantità di sale a tavola (il palato si abitua entro 3-4 settimane) si possono usare spezie (peperoncino, pepe), erbe aromatiche secche o fresche (basilico, prezzemolo, rosmarino, maggiorana, timo, menta) e anche aglio, porri, cipolla, limone, aceto. Il gusto del salato viene infatti "rinforzato" dall'aspro e dall'amaro: un piatto di penne all'arrabbiata è altrettanto gustoso con pochissimo sale mentre in una insalata l'uso di pomodori un po' acerbi (più aspri di quelli maturi) copre la scarsità di sale, così come

si utilizza l'aceto o il succo di limone.

Nei sali iposodici, il cloruro di sodio (NaCl) viene sostituito in larga misura dal cloruro di potassio (KCl). Questi cosiddetti "sostituti del sale" sono indicati nell'iperteso lieve in trattamento non farmacologico o nel normoteso perché il potassio svolge un ruolo protettivo nei confronti dell'ipertensione. Possono essere utili anche nell'iperteso che incontra grandi difficoltà nell'iniziare una dieta povera di sale, ma vanno evitati nei pazienti che assumono ACE-inibitori, sartani o spironolattone e nei pazienti con insufficienza renale per il rischio di iperkaliemia.

Quanti non prestano attenzione alle regole di un corretto stile di vita devono sapere che una dieta poco consapevole, "stile fast-food", abbinata a stress e sedentarietà ha effetti deleteri sulla salute. Mangiare velocemente alimenti saporiti (salati) e con elevato indice glicemico (es. pane da toast), non praticare attività fisica ed essere stressati favorisce una serie di eventi, dai picchi insulinemici all'ipertono simpatico, che causano un progressivo aumento delle resistenze periferiche e della pressione, tachicardia a riposo, stimolano i processi infiammatori che favoriscono e instabilizzano le placche arteriose (anche senza ipercolesterolemia), provocano coronarospasmo.

Informazioni sui Farmaci



L'immagine che è stata scelta come "marchio" del bollettino, nella sua rinnovata veste tipografica, in occasione dell'insediamento del nuovo Comitato di Redazione, riprende l'elemento iconografico della carta intestata delle Farmacie Comunali Riunite nei primi anni del '900. Il soggetto rappresenta una figura alata, angelica, quasi certamente una libera interpretazione della figura mitologica della dea greca della sanità Igea, che regge un serpente e ne sprema il veleno per raccogliarlo in una ciotola. Il veleno, in questo contesto, liberato dalla sua insita pericolosità attraverso il "filtro" della figura benefica che lo stringe, ha una valenza positiva perché rappresenta il "farmaco", parola che in greco significa sia "rimedio terapeutico" che "veleno". Il farmaco, ciò che ha il potere di curare, trae così la propria origine dal veleno che diventa non più simbolo di morte bensì di vita, un antidoto che aiuta a raggiungere lo stato di salute. Quindi il bene, la vita, la figura angelica/divinità guaritrice che "dominano" sul male, la morte, il serpente, trasformando il siero morbifero in rimedio salutare.

NOTIZIE AMMINISTRATIVE

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

ABBONAMENTO ANNO 2011 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online	€ 60,00
- Individuale solo online	€ 50,00
- Copia singola e/o arretrata individuale	€ 12,00
- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.)	€ 85,00
- Istituzionale solo online	€ 75,00
- Copia singola e/o arretrata istituzionale	€ 15,00
- Estero	€ 95,00

ACCESSO ONLINE ANNO 2011

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell'annata editoriale.

L'abbonamento può essere sottoscritto con versamento sul c/c postale n. 11738424
o con invio di assegno bancario a: Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Farmacie Comunali Riunite - via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia
o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all'indirizzo
www.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente; oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati, pubblicati su *Informazioni sui Farmaci* deve essere preventivamente autorizzata dall'editore.

Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta od usata a scopo promozionale o pubblicitario.



Finito di stampare nel mese di Settembre 2011 da Nerocolore di Correggio

In caso di mancato recapito restituire a
Farmacie Comunali Riunite - Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Il mittente si impegna a pagare le tasse dovute.

Euro 12,00